



**Cláudia Diana de Castro Bizarro Gomes
Raposo**

Licenciada em Química Aplicada – Ramo de Orgânica

Agentes quelantes potencialmente biodegradáveis e/ou biocompatíveis a partir de fontes biorrenováveis

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioorgânica

Orientador:
Dra. Krasimira Todorova Markova-Petrova
Investigadora Auxiliar
FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Ana Lourenço (FCT-UNL)
Arguente: Dra. Ana Phillips (FCT-UNL)
Vogal: Dra. Krasimira Petrova (FCT-UNL)



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Monte da Caparica, 2012



**Cláudia Diana de Castro Bizarro Gomes
Raposo**

Licenciada em Química Aplicada – Ramo de Orgânica

**Agentes quelantes potencialmente biodegradáveis
e/ou biocompatíveis a partir de fontes
biorrenováveis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioorgânica

Orientador:
Dra. Krasimira Todorova Markova-Petrova
Investigadora Auxiliar
FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Ana Lourenço (FCT-UNL)
Arguente: Dra. Ana Phillips (FCT-UNL)
Vogal: Dra. Krasimira Petrova (FCT-UNL)

DIREITOS DE CÓPIA

Cláudia Diana de Castro Bizarro Gomes Raposo, *Copyright*

“A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que fez a tua rosa tão importante”.

Antoine de Saint-Exupéry em

O Príncipezinho

Agradecimentos

Esta página não é suficiente para demonstrar o meu agradecimento a todos os que me ajudaram na dissertação, quer tenha sido por ter dado uma sugestão ou um ombro amigo. A todos vocês: obrigada!

Primeiramente quero agradecer à Prof. Maria Teresa Barros pela sua paciência e pelos conhecimentos que me transmitiu ao longo do meu percurso académico.

À Dra. Krasimira Petrova, pela sua orientação, paciência e disponibilidade com a qual me brindou sempre que precisei.

A todos os colegas do grupo de investigação, que sempre se mostraram disponíveis para me tirar dúvidas, emprestar material, ou simplesmente para me dar uma palavra amiga quando precisei. Obrigada Ana, Rui e Dra. Ana pelo companheirismo e pela disponibilidade para me esclarecerem, Carina pela boa disposição e pelo material, Paula por tentares a esterificação com o ácido, Potewar *thank you for your kindness and for being my destilation guardian angel*.

À Ana Nunes pelo extenso ombro amigo e pelos debates químicos que tivemos ao longo destes anos e pelas várias sugestões que me ofereceu. Sem os desabafos eu teria desabado. Obrigada.

Também ao fantástico ombro da *Andreinha* que sempre me auxiliou quer em termos científicos quer em termos psicológicos. Um agradecimento especial à Ana Marta que, sem me conhecer, se prontificou a ajudar-me com os seus conhecimentos, e outro à Sandra pela sua preciosa ajuda com o aparelho de infra-vermelhos.

Por último, mas não menos importante, ao Jorge pelo seu apoio, carinho, compreensão, dedicação e pelas vezes em que fez a sopa.

Resumo

Ao longo deste relatório estão descritos estudos realizados na derivatização de alguns glúcidos (fontes biorrenováveis) tendo em vista a síntese de compostos potencialmente quelantes, biodegradáveis e/ou biocompatíveis. Como matérias primas renováveis, os glúcidos são um material de partida ideal, pelo que se optou por estudar várias transformações químicas da glucopirranose e da sacarose tendo em vista o objectivo pretendido. Paralelamente à aplicação pretendida de metodologias tradicionais procurou-se desenvolver metodologias sustentáveis tendo-se procedido à comparação dos respectivos resultados.

A reacção da glucopirranose com etilenodiamina deu origem a 1-deoxi-1-etilenodiamino- β -D-glucopirranose com um rendimento de 91%, com uma eficiência atómica de 92,5%, mostrando ser um procedimento eficaz e sustentável.

A derivatização da sacarose com cloroformatos permitiu obter a poli-substituição da sacarose, com uma economia de átomos média de 80%. A derivatização com etilisocianato à temperatura ambiente deu origem a um uretano, 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose (89%) enquanto que sob irradiação de microondas obteve-se um rendimento mais baixo (69%), mas em contrapartida com uma redução do tempo de reacção de 28 horas para 15 minutos.

Aplicando a reacção de Mitsunobu conseguiu-se mono-esterificar selectivamente a sacarose com os ácidos malónico e adípico e no caso do ácido succínico conseguiu-se a di-esterificação. As reacções foram efectuadas à temperatura ambiente e sob irradiação de microondas, conseguindo-se com este último método reduzir o tempo de reacção de 7 dias para apenas 10 minutos. A eficiência atómica destas reacções é na ordem dos 50%.

Foram ainda aplicadas duas metodologias de derivatização selectiva da sacarose recorrendo ao uso de grupos protectores. Nesse sentido a sacarose foi protegida na posição OH-6' com TBDPS e posteriormente benzoilada ou benzilada nas restantes posições com hidroxilos livres. Posterior remoção do grupo protector permitiu libertar o grupo hidroxilo na posição 6'. O açúcar benzoilado foi esterificado com os ácidos malónico, adípico e succínico usando-se DCC como agente de acoplamento. No caso do ácido adípico conseguiu-se isolar um composto resultante do acoplamento de duas unidades de açúcar através duma ponte de adipilo. A economia atómica calculada neste processo é da ordem dos 18%. Quando se usou como grupo protector o grupo benzilo, a esterificação com o anidrido succínico ocorreu num rendimento global de 32% e com uma eficiência atómica de 20%. Os grupos benzilo foram removidos selectivamente por hidrogenação catalítica dando origem a 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, que é um composto potencialmente quelante.

Palavras-chave: glicoligandos biodegradáveis, química verde, sacarose, glucose.

Abstract

This work describes the studies on derivatization of some carbohydrates (biorenewable sources) for the synthesis of potentially biodegradable and/or biocompatible chelating compounds. As renewable raw materials, carbohydrates are an ideal starting material, and so glucopyranose and sucrose were subjected to chemical transformations for this purpose. Alongside the intended application of traditional methodologies, sustainable methodologies were developed and the results were compared.

The reaction of glucopyranose with ethylenediamine afforded 1-deoxi-1-ethylenediamine- β -D-glucopyranose with 91% yield and atomic efficiency of 92,5%, showing that this is a sustainable and effective procedure.

Sucrose derivatization using chloroformates lead to sucrose polysubstitution with average atom economy of 80%. The derivatization with ethylisocyanate at room temperature afforded an urethane 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-ethylisocarbamatesucrose (89% yield) while applying microwave irradiation lead to a lower yield (69%), but reduced the reaction time of 28 hours to 15 minutes.

By applying the Mitsunobu conditions, selective monosterification of sucrose was possible using the malonic and adipic acids and, in the case of succinic acid, the diesterification was accomplished. The reactions were carried out at room temperature and under microowave irradiation. The last reduced the reaction time of 7 days to 10 minutes. The atomic efficiency of these procedures is about 50%.

Also, two methodologies of sucrose derivatization using protecting groups have been applied. Sucrose was protected at OH-6' with TBDPS and then all the rest hydroxyl groups have been benzoylated or benzylated. The TBDPS group was removed, affording free hydroxyl group at 6' position. The benzoylated sugar was esterified with malonic, succinic and adipic acid, using DCC as a coupling agent. In the case of adipic acid, a compound resulting of linking two sugar units by one adipyl unit was isolated. The atomic economy is approximately 18%. In the case of using benzyl protecting groups, the esterification with succinic anhydride afforded 32% total yield and 20% of atomic efficiency. The benzyl groups have been selectively removed by catalytic hydrogenation to yield 6'-O-(3-carboxy-propanoyl)sucrose, which is a compound with potential chelating properties.

Keywords: biodegradable glycoligands, green chemistry, sucrose, glucose.

Índice de matérias

Resumo	vii
Abstract	ix
Índice de figuras	xv
Índice de tabelas	xix
Lista de abreviaturas	xxi
Lista de compostos	xxiii
Capítulo I Introdução	1
I.1. Metais pesados	2
I.2. Agentes quelantes	3
I.2.1. O EDTA	4
I.2.2. Glicoligandos: os glúcidos como agentes quelantes	7
I.3. Química Verde e Sustentável	10
I.3.1. A economia de átomos e o factor E	12
I.3.2. Biodegradabilidade e biocompatibilidade	14
I.3.3. Matérias primas biorrenováveis	14
I.3.3.1. Glúcidos	16
I.3.3.2. Reactividade da glucose	20
I.3.3.3. Reactividade da sacarose	22
I.4. Síntese por irradiação de microondas	23
Capítulo II Resultados e Discussão dos Resultados	29
II.1. Objectivos	30
II.2. Esquemas gerais das reacções estudadas	30
II.2.1. Síntese de derivados da glucopirranose	30
II.2.2. Síntese de derivados da sacarose	31
II.2.2.1. Estudo da reactividade da sacarose com anidridos e cloretos de ácido	31
II.2.2.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato	32
II.2.2.3. Derivatização da sacarose com o grupo carbamato usando etilisocianato	32
II.2.2.4. Estudo da reactividade da sacarose com ácidos pelo método de Mitsunobu	33
II.2.2.5. Reacções de esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose	34
II.2.2.6. Esterificação da sacarose via protecção – desprotecção com grupos benzilo	35
II.3. Derivados da glucopirranose	36
II.3.1. Reacção de substituição nucleofílica no carbono anomérico em brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo por etilenodiamina	36
II.3.2. Reacção de substituição nucleofílica no carbono anomérico na D-glucopirranose por etilenodiamina	38

II.4. Derivados da sacarose.....	41
II.4.1. Estudo da reactividade da sacarose com anidridos cíclicos e cloretos de ácido	42
II.4.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato usando cloroformatos	47
II.4.3. Derivatização da sacarose com o grupo carbamato usando etilisocianato	50
II.4.4. Estudo da reactividade da sacarose com ácidos pelo método de Mitsunobu	55
II.4.5. Reacções de esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 27.....	64
II.4.6. Esterificação da sacarose com o anidrido succínico – via protecção – desprotecção com grupos benzilo	71
II.4.7. Conclusões.....	77
Capítulo III Parte Experimental	81
III.1. Preâmbulo	82
III.2. Síntese de derivados da glucopirranose	84
III.2.1. Tentativa de obtenção da 1-deoxi-1-etilenodiamino-2,3,4,6-tetra-O- benzoílgucopirranose, 14	84
III.2.2. Síntese de 1-deoxi-1-etilenodiamino-β-D-glucopirranose, 15.....	84
III.3. Síntese de derivados da sacarose	85
III.3.1. Estudo da reactividade da sacarose com anidridos e cloretos de ácido	85
III.3.1.1. Método geral I	85
III.3.1.2. Método geral II	85
III.3.1.3. Método geral III – irradiação de microondas.....	86
III.3.1.4. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-propiolatosacarose, 17a	86
III.3.1.5. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(2-(carboximetil)acrilato)sacarose, 17b	86
III.3.1.6. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, 17c	87
III.3.1.7. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(10-cloro-10-oxodecanoil)sacarose, 17d.....	87
III.3.1.8. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(3-cloro-3-oxopropanoil)sacarose, 17e	88
III.3.1.9. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)acetil)sacarose, 17f.....	88
III.3.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato usando cloroformatos	88
III.3.2.1. Método geral I – temperatura ambiente	88
III.3.2.2. Método geral II – irradiação de microondas (MW).....	89
III.3.2.3. Síntese de poli-metilcarbonatos derivados da sacarose, 19a	89
III.3.2.4. Síntese de poli-etilcarbonatos derivados da sacarose, 19b	90
III.3.2.5. Síntese de poli-alilcarbonatos derivados da sacarose, 19c.....	90
III.3.2.6. Síntese de poli-benzilcarbonatos derivados da sacarose, 19d.....	91
III.3.3. Derivatização da sacarose com isocianatos	91
III.3.3.1. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etiliscarbamatosacarose, 21	91
III.3.4. Esterificação da sacarose com ácidos pela reacção de Mitsunobu	92
III.3.4.1. Método geral I – temperatura ambiente	92
III.3.4.2. Método geral II – irradiação de microondas.....	93
III.3.4.3. Tentativa de síntese de 6-O-(3-carboxi-2,3-di-hidroxipropanoil)sacarose, 23a....	94

III.3.4.4. Tentativa de síntese de 6-O-(2,3-dibromo-3-carboxipropanoil)sacarose, 23b	94
III.3.4.5. Tentativa de síntese de 6-O-((S)-2-amino-4-carboxibutanoil)sacarose, 23c.....	95
III.3.4.6. Tentativa de síntese de 6-O-(3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoil)sacarose, 23d	95
III.3.4.7. Tentativa de síntese de 6-O-(2-((2-(bis(carboximetil)amino)etil)(carboximetil)amino)acetil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 23h.....	95
III.3.4.8. Síntese de 6-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 24e	96
III.3.4.9. Síntese de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose (24f) e 6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',hexa-O-acetilsacarose (24f')	96
III.3.4.10. Síntese de 6-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 24g	97
III.3.5. Esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 27	98
III.3.5.1. Síntese de 6'-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 28...	98
III.3.5.2. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 29	99
III.3.5.3. Síntese de 6'-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 30 e de bis(6'-O-(2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose)adipato, 30'	100
III.3.6. Esterificação da sacarose com o anidrido succínico – via protecção – desprotecção com grupos benzilo	101
III.3.6.1. Síntese de 6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, 9	101
III.3.6.2. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzil-6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, 10 .	101
III.3.6.3. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 11	102
III.3.6.4. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 31	102
III.3.6.5. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, 32	103
Capítulo IV Bibliografia	105

Índice de figuras

Figura 1.1 - Estrutura do ácido etilenodiaminotetra-acético, EDTA, 1	4
Figura 1.2 - Estruturas dos complexos metal-EDTA, (a) estrutura geral, (b) NiEDTA (Smith & Hoard, 1959), (c) PdEDTA (Nuttall & Stalker, 1977), (d) LaEDTA (Lind, Lee, & Hoard, 1965), (e) Co(III)EDTA (Weakliem & Hoard, 1959), (f) Fe(III)EDTA (Lind, Hoard, Hamor, & Hamor, 1964).....	6
Figura 1.3 – Ácido etilenodiaminodisuccinato (EDDS), 2	6
Figura 1.4 – Ácido iminodissuccinato (IDS), 3	6
Figura 1.5 – Possíveis arranjos dos grupos hidroxilos para a formação de complexos metálicos por ordem decrescente de capacidade de ligação do íon metálico; (a) 1,3,5-ax-ax-ax no anel piranose; (b) 1,2,3-ax-eq-ax no anel piranose; (c) três hidroxilos cis-cis; (d) <i>threo</i> -diol acíclico adjacente a um grupo hidroxilo primário; (e) três hidroxilos <i>erythro-threo</i> acíclico; (f) diol <i>erythro</i> acíclico adjacente a um grupo hidroxilo primário; (g) três hidroxilos <i>erythro-erythro</i> numa estrutura acíclica; (h) diol cis num anel de 5 membros; (i) cis – (j) e trans - (k) dióis num anel de seis membros (Gyurcsik & Nagy, 2000).	8
Figura 1.6 – Estrutura proposta por Gajda e colaboradores (Gajda et al., 1998) para o complexo Cu(II)-GlcA.....	9
Figura 1.7 – Três exemplos de análogos a éteres de coroa com esqueleto principal da sacarose em que R = Ac ou Bn (Jarosz et al., 2005).	10
Figura 1.8 – Objectivos das métricas de produtividade atómica da QV (Machado, 2007).....	13
Figura 1.9 – (a) chitina da casca do camarão (b) amido da batata (Sigma-Aldrich, 2012).	15
Figura 1.10 – Distribuição dos tipos de produtos naturais em biomassa (Lichtenthaler, 2006).	15
Figura 1.11 – Fórmula geral de (a) aldoses, (b) cetoses (Davis & Fairbanks, 2003)	16
Figura 1.12 – Exemplificação dos quatro estereoisómeros das tetroses evidenciando os casos em que se usam os termos <i>erythrose</i> e <i>threose</i>	17
Figura 1.13 – Equilíbrio entre a glucose na sua forma aberta (4) e cíclica (5 e 6).	18
Figura 1.14 – Estrutura da sacarose representada bi-dimensionalmente à esquerda, e tri-dimensionalmente à direita.	19
Figura 1.15 – Mecanismo de hidrólise da ligação glicosídica na sacarose, dando origem a uma mistura de α -D-glucopirranose e β -D-frutofuranose (David, 1997).	20
Figura 1.16 – O tratamento da D-glucose com metanol e ácido clorídrico dá origem a uma mistura de acetais (Stick, 2001).	21
Figura 1.17 – Activação de brometos e cloretos de glucose.	21

Figura 1.18 – Via de protecção-desprotecção para a síntese de derivados da sacarose na posição 6'. (a) TPDPSCl, Pyr, DMAP; (b) BnBr, NaH, DMF; (c) TBAF, THF (M. Barros et al., 2004).....	22
Figura 1.19 – Conformações adoptadas pela sacarose em solvente orgânico ou em meio aquoso (Boscolo, 2003).	23
Figura 1.20 – O espectro electromagnético (Loupy, 2002).	24
Figura 1.21 – Moléculas dipolares a rodar para alinharem com um campo eléctrico oscilante (Lidstrom et al., 2001)	25
Figura 1.22 – As partículas carregadas de uma solução seguem o campo eléctrico aplicado (Lidstrom et al., 2001).	26
Figura 1.23 – Constante di-eléctrica de vários solventes em função da temperatura (Lidstrom et al., 2001).....	27
 Figura 2. 1 – Esquema de reacção da etilenodiamina 12 com o brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo, 13 , evidenciando o produto esperado 14	36
Figura 2. 2– Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo (Sjolin & Kihlberg, 2001).	36
Figura 2. 3 – Mecanismo de alquilação de aminas.	37
Figura 2. 4 – β -eliminação e posterior adição da etilenodiamina.	37
Figura 2. 5 – Esquema de reacção da etilenodiamina 12 com a D-glucopiranosose.	38
Figura 2. 6 – Mecanismo proposto para a formação do produto 15	39
Figura 2. 7 – Espectro de ^1H -RMN (D_2O) da 1-deoxi-1-etilenodiamina- β -D-glucopiranosose, 15 . 40	
Figura 2. 8 – Representação dos dois prótons em posição α relativamente à amina ligada ao anel.	40
Figura 2. 9 – Orientação das orbitais p e σ^* na conformação de C-1 nos anómeros α (à esquerda) e β (à direita) (Levy & Fugedi, 2006).	41
Figura 2. 10 – Reacção geral da esterificação da sacarose 7 com anidridos e cloretos de ácido 16a-f (figura 2.11).	42
Figura 2. 11 – Anidridos (16a-16c) e cloretos de ácido (16d-16f) usados para a tentativa de esterificação da sacarose, 7	43
Figura 2. 12 – Mecanismo geral de esterificação de álcoois com a) anidridos e b) cloretos de ácido (Clayden et al., 2006).	44
Figura 2. 13 – Estrutura do produto 17a esperado.	44
Figura 2. 14 – Proposta de mecanismo de esterificação da sacarose 7 com o anidrido bromomaleico 16a . Apenas é representada a esterificação de OH-6. Os passos de deslocalização electrónica dos carbonilos são omitidos para clarificação mecanística.	45
Figura 2. 15 – Di-éster esperado na reacção da sacarose com o cloreto de sebacoílo.	46
Figura 2. 16 – Possível produto da reacção entre sacarose 7 e cloreto de sebacoílo 16d	46

Figura 2. 17 – Esquema geral da reacção da sacarose 7 com os cloroformatos 18a-d (figura 2.18).	47
Figura 2. 18 – Cloroformatos usados para a síntese de carbonatos da sacarose.	47
Figura 2. 19 – Mecanismo geral da formação dos carbonatos a partir de um álcool e de um cloroformato.....	48
Figura 2. 20 – Secção do espectro de ¹ H-RMN (CDCl ₃) do produto da derivatização da sacarose com cloroformato de metilo.	49
Figura 2. 21 – Síntese da 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, 21	51
Figura 2. 22 – Mecanismo geral da formação do carbamato a partir de um álcool e de um isocianato (Clayden et al., 2006).....	51
Figura 2. 23 – Espectro ¹ H-RMN (CDCl ₃) de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, 21	54
Figura 2. 24 – Espectro ¹³ C-RMN (CDCl ₃) de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, 21	54
Figura 2. 25 – Síntese de derivados da sacarose, 7 , a partir dos ácidos 22a-g (fig. 2.26). Os ésteres resultantes foram sujeitos à acetilação das posições livres e obteve-se 24e-g . * Não houve reacção.	55
Figura 2. 26 – Estruturas e valores de pKa dos ácidos, 22a-g , bem como a a estrutura do EDTA, 1 , usados na esterificação da sacarose.	56
Figura 2. 27 – Mecanismo da reacção de Mitsunobu (Clayden et al., 2006).	57
Figura 2. 28 – Espectro ¹ H-RMN (CDCl ₃) de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 24f	63
Figura 2. 29 – Espectro ¹³ C-RMN (CDCl ₃) de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 24f	63
Figura 2. 30 – Esterificação da posição 6' na sacarose hepta-benzoilada.....	64
Figura 2. 31 – Mecanismo de esterificação da sacarose hepta-benzoilada com ácidos usando-se o reagente de acoplamento DCC e o catalisador DMAP.	65
Figura 2. 32 – Espectro de ¹ H-RMN (CDCl ₃) do produto 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 29	70
Figura 2. 33 – Espectro de ¹³ C-RMN (CDCl ₃) de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, 29	70
Figura 2. 34 – Esquema sintético de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, 32 , pela via de protecção – desprotecção.	71
Figura 2. 35 – Esquema mecanístico da protecção do OH-6' da sacarose com o grupo protector TBDPS.....	73
Figura 2. 36 – Mecanismo de protecção dos hidroxilos livres com o grupo protector benzilo. ..	73
Figura 2. 37 – Mecanismo de desprotecção do grupo TBDS com TBAF.....	74
Figura 2. 38 – Mecanismo de esterificação da sacarose hepta-benzilada, 11 , com o anidrido succínico, 16c	74

Figura 2. 39 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6) de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**. ... 76

Figura 2. 40 – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**.... 77

Índice de tabelas

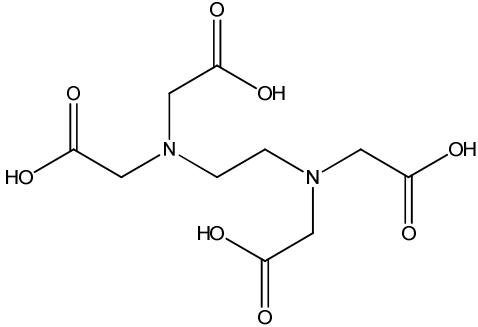
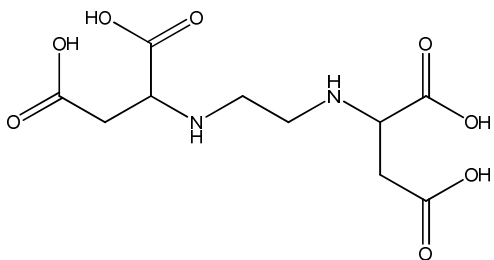
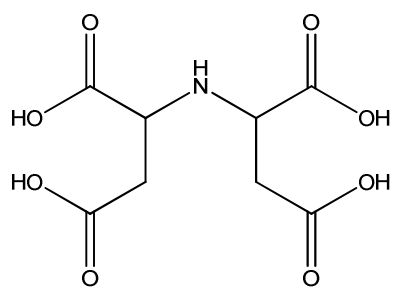
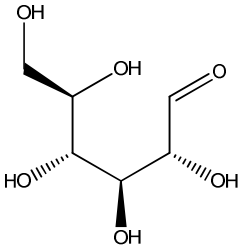
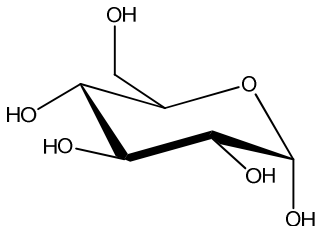
Tabela 1.1 - Usos industriais e domésticos do EDTA e as respectivas percentagens no mercado mundial	5
Tabela 1.2 – Valores do factor E de vários tipos de indústria ligadas à química.	13
Tabela 1.3 – Produção anual de alguns glúcidos e respectivo preço.....	19
Tabela 1.4 – Constantes di-elétricas e tangentes de perdas para alguns solventes usados em síntese orgânica (Lidstrom et al., 2001)	26
Tabela 2. 1 – Resultados obtidos na reacção da sacarose, 7 , com os anidridos e cloretos de ácido, 16a-f	43
Tabela 2. 2 – Resultados da análise elementar efectuada ao produto da reacção da sacarose com o cloreto de sebacoílo.	46
Tabela 2. 3 – Resultados da reacção da sacarose 7 com os cloroformatos 18a-d	48
Tabela 2. 4 – Resultados obtidos para a síntese do carbamato derivado da sacarose, 21	51
Tabela 2. 5 – Caracterização espectroscópica do octa-etilisocarbamato derivado da sacarose, 21	52
Tabela 2. 6 – Resultados obtidos das reacções de Mitsunobu efectuadas com a sacarose, 7 , e os ácidos 22a-g e 1 para a obtenção de 6-O-ésteres e 6,6'-O-diésteres.....	58
Tabela 2. 7 – Principais características espectroscópicas dos ésteres de sacarose obtidos.	61
Tabela 2. 8 – Resultados obtidos na esterificação de 27	66
Tabela 2. 9 – Principais características espectroscópicas dos produtos obtidos pela esterificação de 27	67
Tabela 2. 10 – Resumo dos resultados obtidos para a síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 11	72
Tabela 2. 11 – Resumo dos resultados obtidos para a síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 32	75

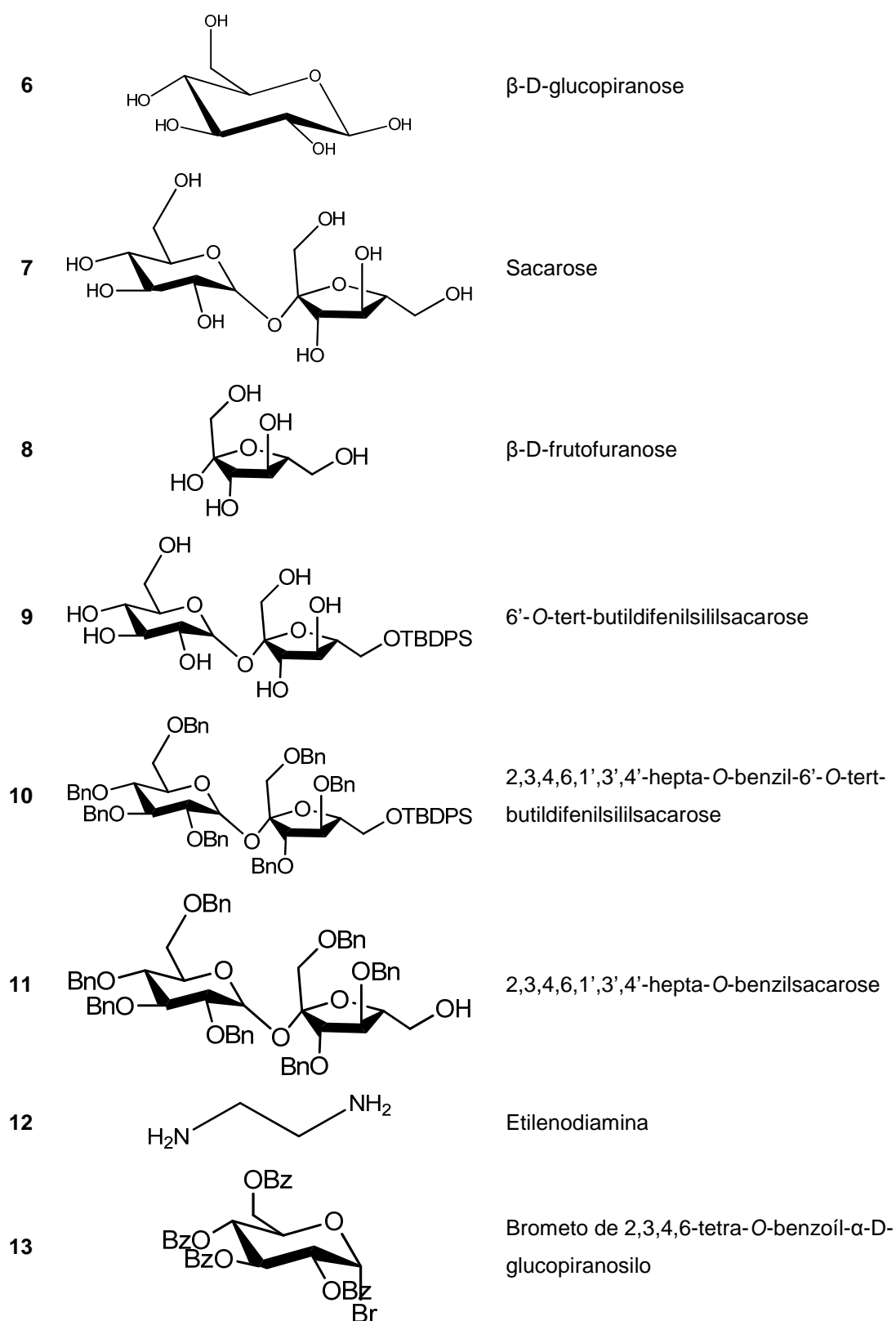
Lista de abreviaturas

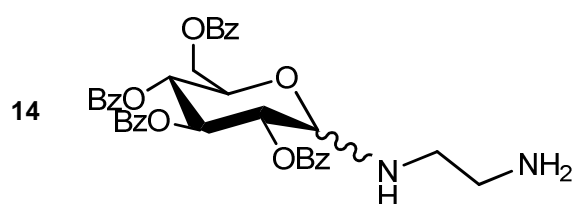
^{13}C -RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
^1H -RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
ν	Número de onda (cm^{-1})
δ	Desvio químico ou ângulo de perda
τ	Tempo de relaxação
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático(s)
Bn	Benzilo
Bz	Benzoílo
c.	Concentração (g/100mL)
c.c.	Cromatografia em coluna
c.c.f.	Cromatografia em camada fina
c.c.p.	Cromatografia em camada preparativa
COSY	CORrelation Spectroscopy = Espectroscopia de correlação
d	Dupleto
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
dd	Dupleto de dupletos
DEPT	<i>Distortionless Enhancement Polarization Transfer</i> = Incremento sem distorção por transferência de polarização
DIAD	Di-isopropilazodicarboxilato
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDTA	Ácido etilenodiaminotetra-acético
EDTA.4Na	Sal tetra-sódico do ácido etilenodiaminotetra-acético
equiv	Equivalente(s)
Et	Etilo
f	Forte
fig.	Figura
fr	Fraca
Glc	Glucose
GlcA	Ácido glucónico
h	hora(s)
Hex	Hexano

HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i> = Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> = Correlação heteronuclear de múltiplo quantum
IV	Infra-vermelho
I	Larga
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete (em RMN) ou média (em IV)
Me	Metilo
min	Minuto(s)
MW	Microondas
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
ps	Pico-segundo
Pyr	Piridina
QV	Química verde
R _f	Factor de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singuleto
Sac	Sacarose
t	Tripleto
td	Tripleto de dupletos
t. amb.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamónio
TBDPS	<i>Tert</i> -butildifenilsilil(o)
TBDPSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildifenilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
ton	Tonelada(s)
tren	Tris(2-aminoetil)amina

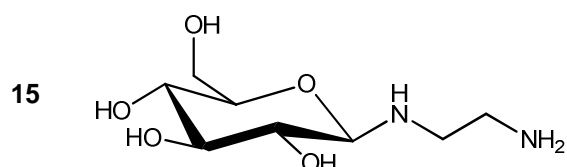
Lista de compostos

- 1  Ácido etilenodiaminotetra-acético
- 2  Ácido etilenodiaminodisuccinato
- 3  Ácido iminodissuccinato
- 4  D-glucose
- 5  α-D-glucopirranose

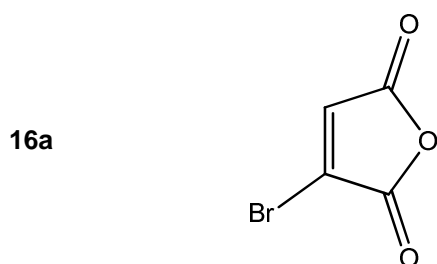




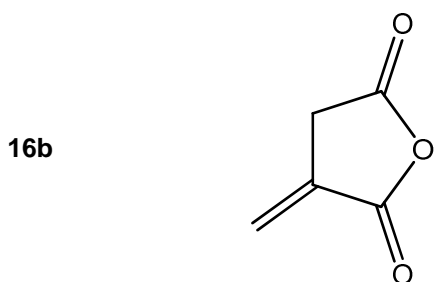
1-deoxi-1-etilenodiamina-2,3,4,6-tetra-O-
benzoílglicopirranose



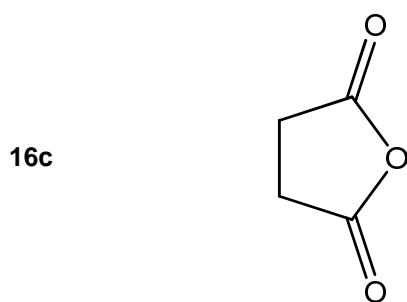
1-deoxi-1-etilenodiamino-β-D-glicopirranose



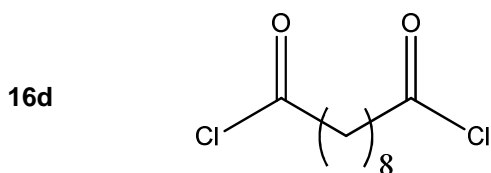
Anidrido bromomaleico



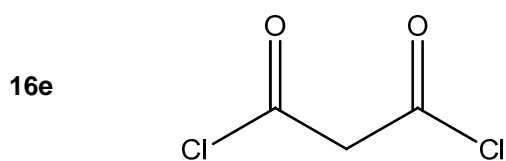
Anidrido itacónico



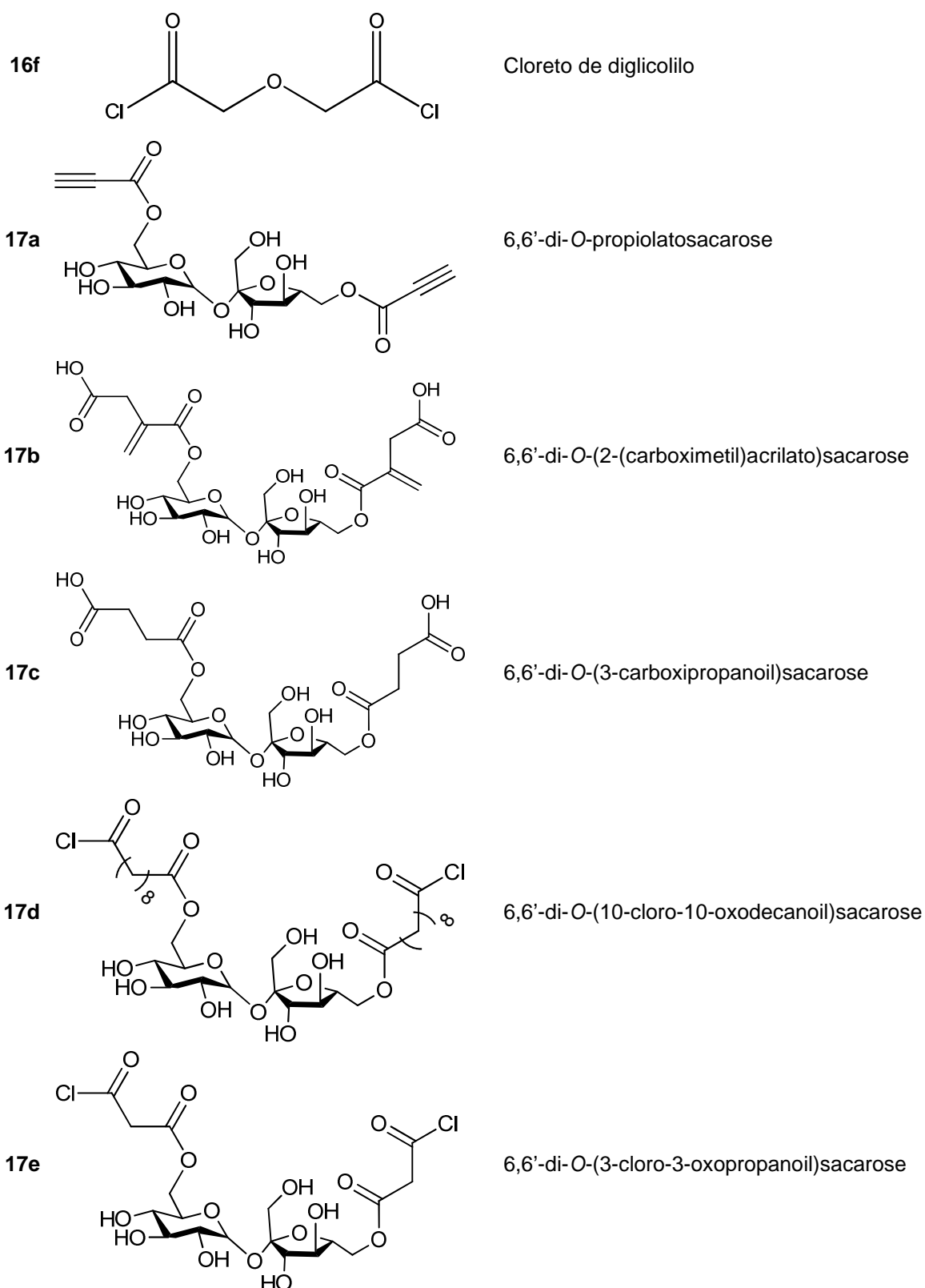
Anidrido succínico

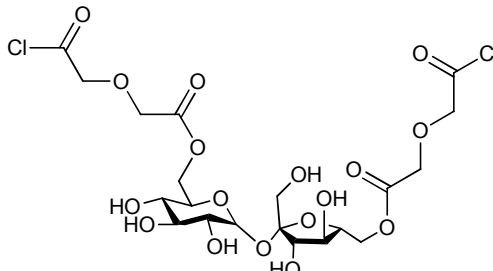
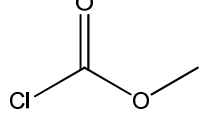
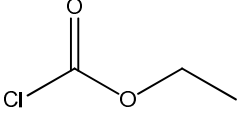
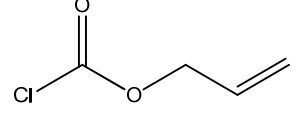
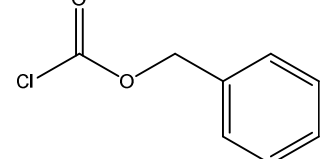
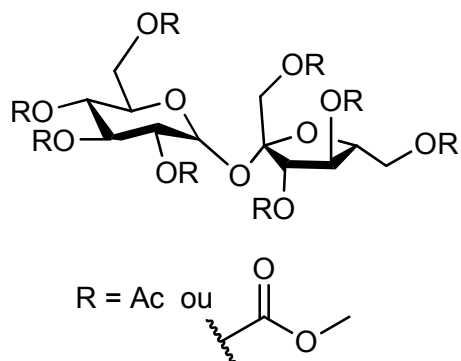
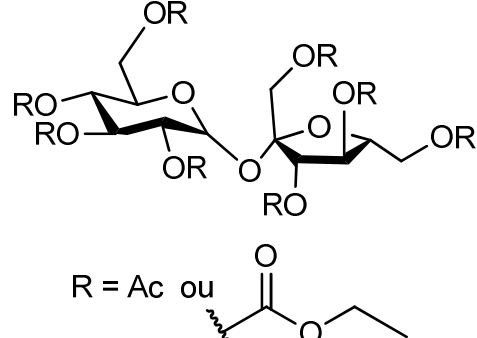


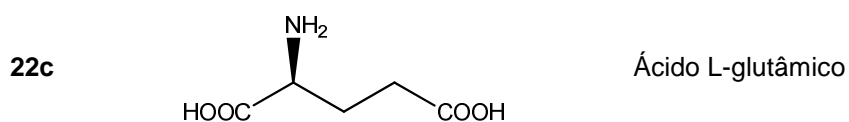
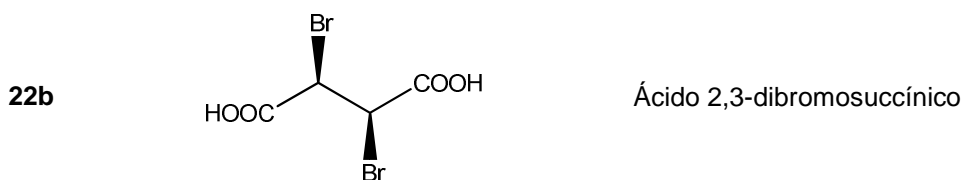
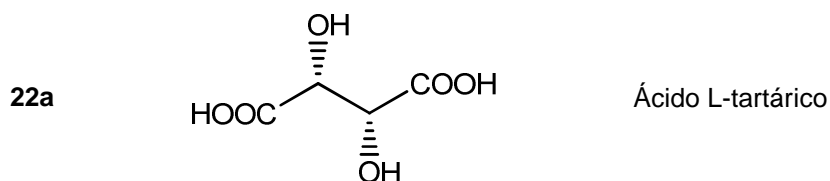
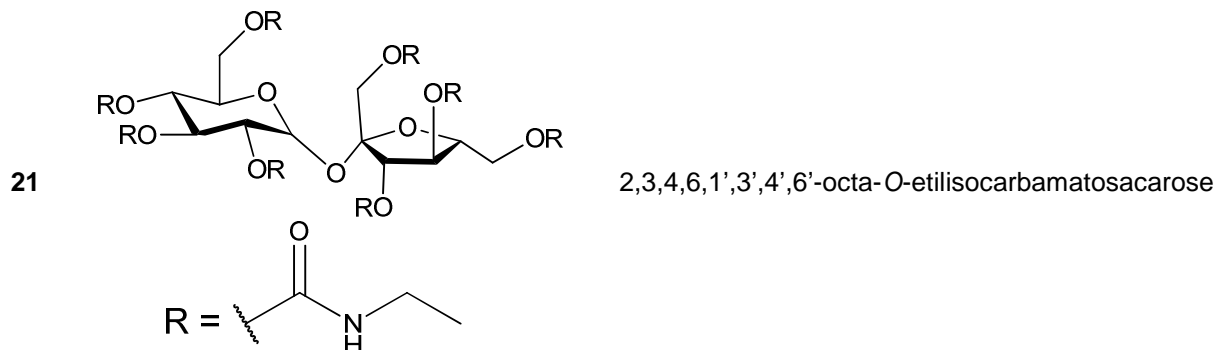
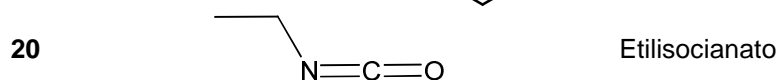
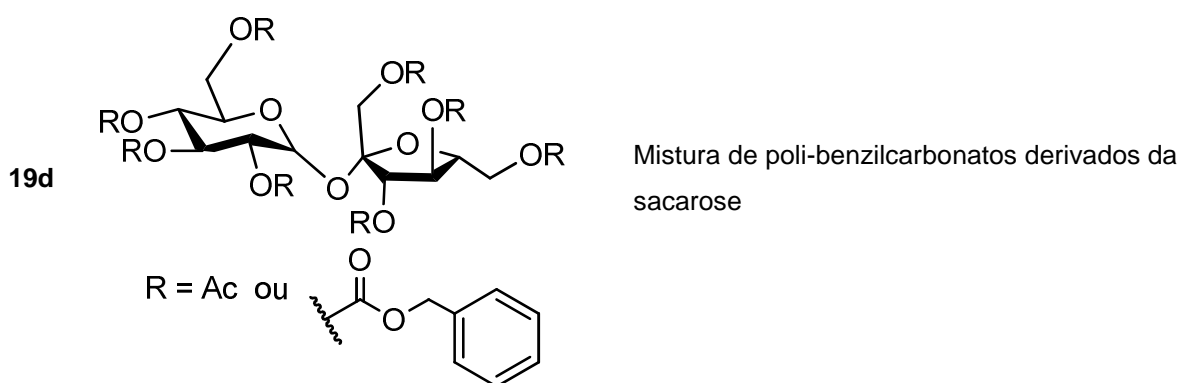
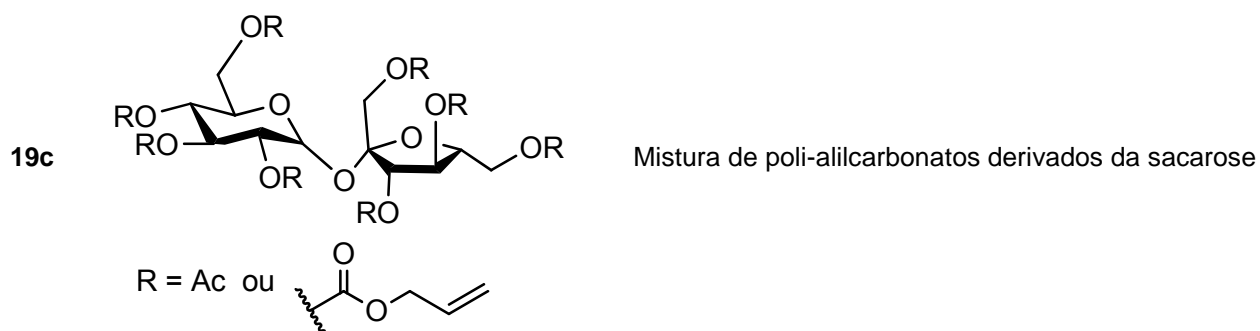
Cloreto de sebacoílo

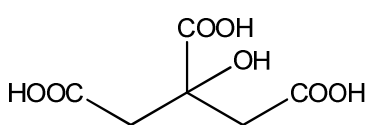
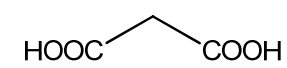
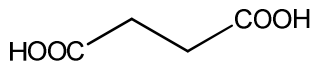
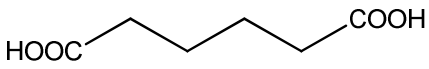
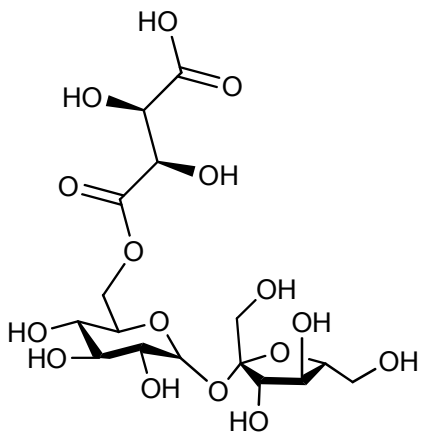
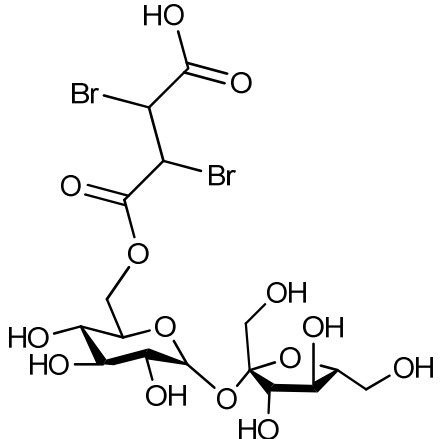
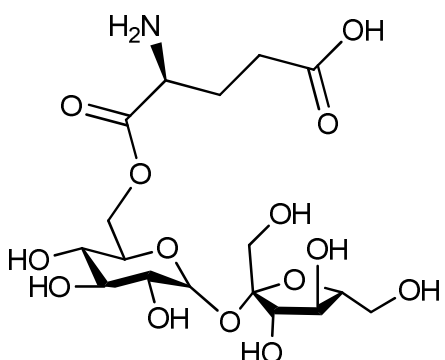


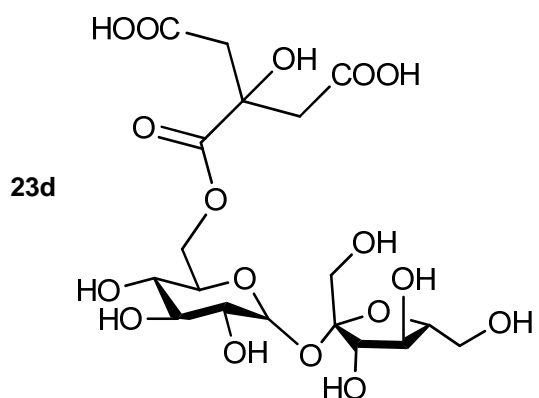
Cloreto de malonilo



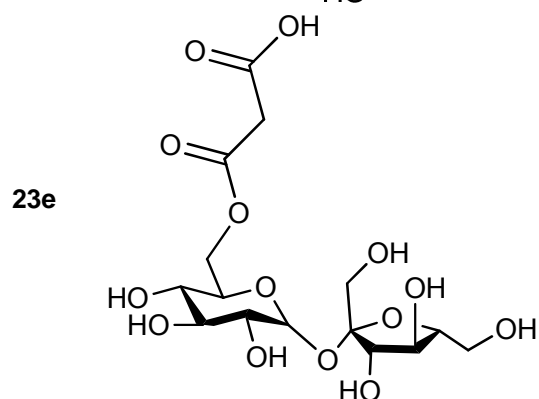
17f		6,6'-di-O-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)acetil)sacarose
18a		Cloroformato de metilo
18b		Cloroformato de etilo
18c		Cloroformato de alilo
18d		Cloroformato de benzilo
19a		Mistura de poli-metilcarbonatos derivados da sacarose
19b		Mistura de poli-etilcarbonatos derivados da sacarose



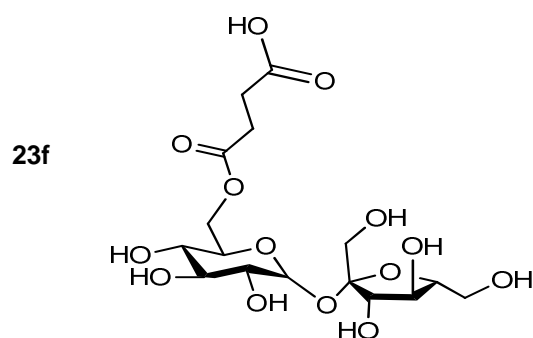
22d		Ácido cítrico
22e		Ácido malónico
22f		Ácido succínico
22g		Ácido adípico
23a		6-O-(3-carboxi-2,3-di-hidroxipropanoil)sacarose
23b		6-O-(2,3-dibromo-3-carboxipropanoil)sacarose
23c		6-O-((S)-2-amino-4-carboxibutanoil)sacarose



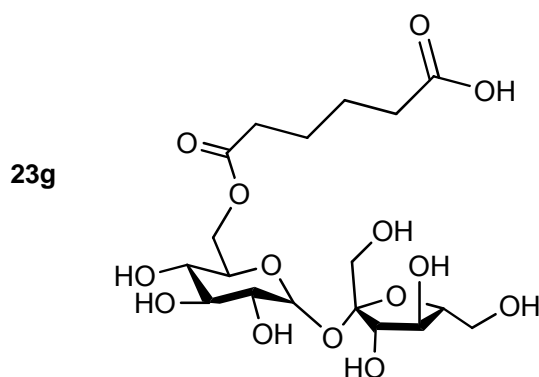
6-O-(3-carboxi-2-(carboximetil)-2-
hidroxiopropanoil)sacarose



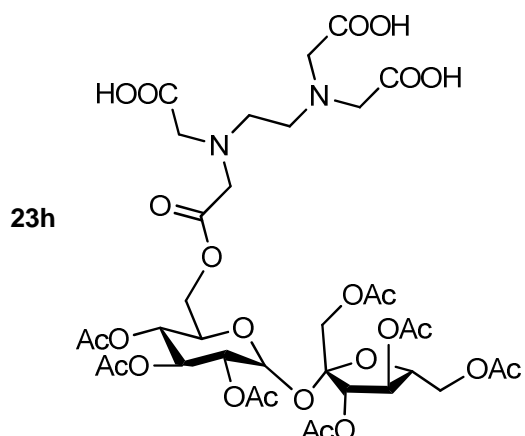
6-O-(2-carboxiacetil)sacarose



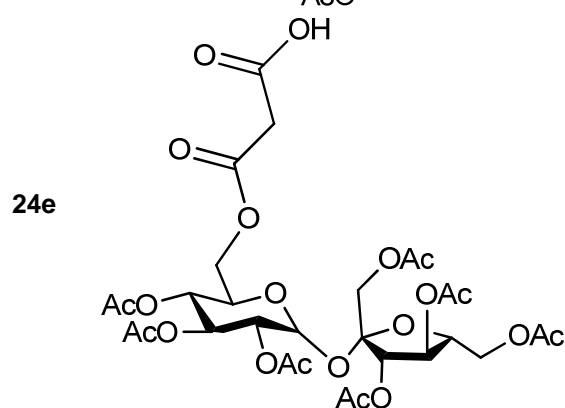
6-O-(3-carboxipropanoil)sacarose



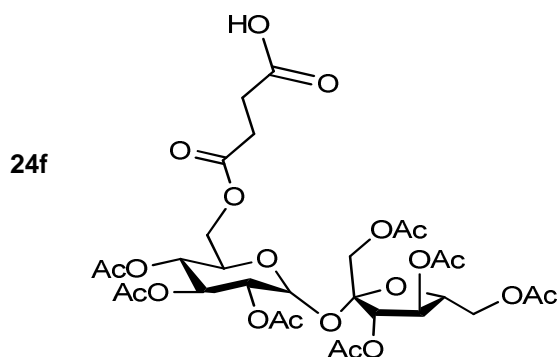
6-O-(5-carboxipentanoil)sacarose



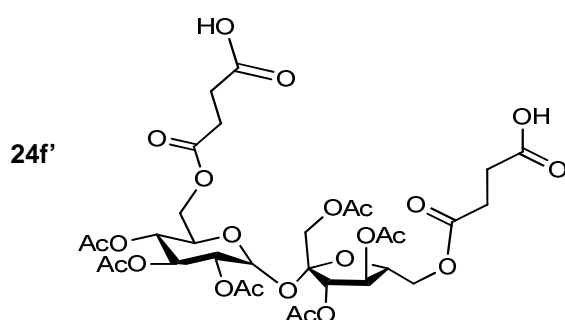
6-O-(2-((2-
(bis(carboximetil)amino)etil)(carboximetil)amino)acetil)-
2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose



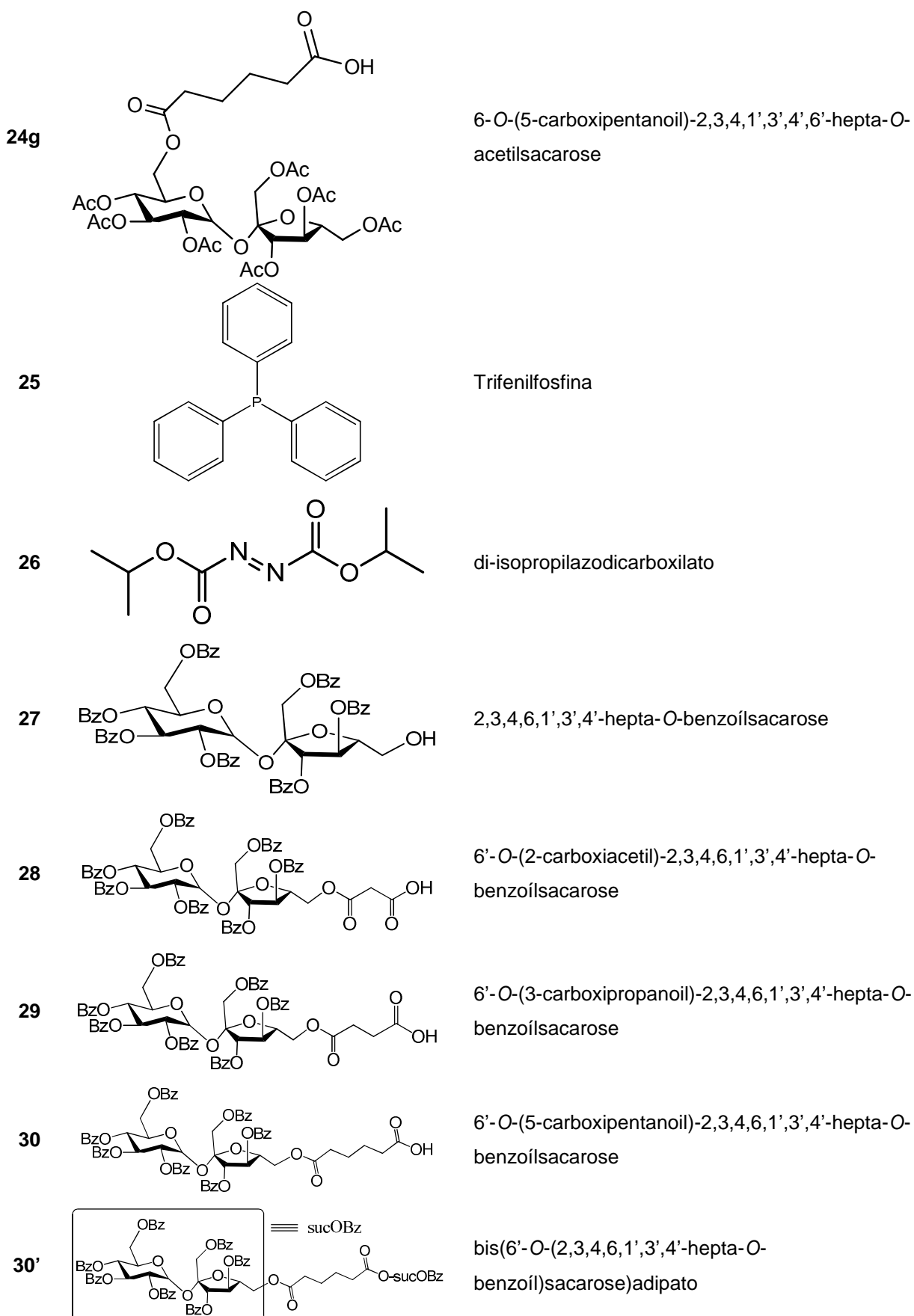
6-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-
acetilsacarose

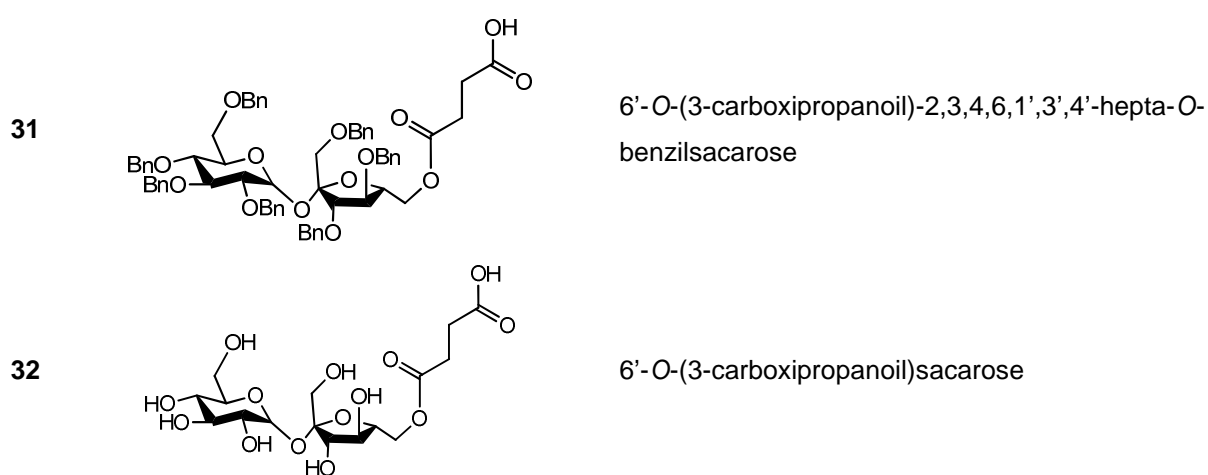


6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-
acetilsacarose



6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',hexa-O-
acetilsacarose





Capítulo I

Introdução

I.1. Metais pesados

Os metais designados como pesados possuem elevada densidade comparativamente a outros elementos comuns. São elementos que existem naturalmente na Natureza, no entanto quando em elevada concentração a maioria é tóxica para o ser humano, tal como sejam o chumbo (Pb), o mercúrio (Hg), o cádmio (Ca) e o cobre (Cu), entre outros (Baird & Cann, 2005)

As rochas sedimentares são a principal fonte de metais pesados, cedendo estes elementos químicos aos ecossistemas através de processos naturais como sejam a desintegração, decomposição química e vulcanismo, bem como através de processos não naturais como a extracção mineira (Fernando, 2005). O desleixo do homem, no entanto, também contribui para o aumento da disponibilidade dos metais pesados quer seja através do uso indiscriminado de fertilizantes, pesticidas, herbicidas e semelhantes, quer seja através de fugas acidentais ou por má eliminação de resíduos industriais contaminados com estes elementos (Manahan, 2005; Smedley & Kinniburgh, 2002).

A actividade mineira, como exemplo de contaminação antropogénica, promove a libertação de grandes quantidades de metais, nomeadamente sob a forma de óxidos e sulfuretos (Smedley & Kinniburgh, 2002). O maior problema relacionado com o aumento de metais na biosfera prende-se com a contaminação da água e do solo e subsequente contaminação da cadeia alimentar (Oliveira, 2005). Quando os metais pesados se acumulam no solo contaminam também as águas superficiais bem como os lençóis freáticos. As plantas absorvem esta água impregnada de metais pesados que serão consequentemente consumidos por mamíferos e insectos (Lloyd-Smith & Wickens, 2000).

É de salientar que também os ventos podem pulverizar e transportar os metais pesados sob a forma de aerossóis ou de poeiras, podendo atingir concentrações elevadas (Fernando, 2005). Também a irrigação efectuada com águas residuais contaminadas com metais pesados pode ajudar no aumento da mobilidade destes elementos, aumentando ainda mais a sua dispersão à superfície (Duker, Carranza, & Hale, 2005).

Assim que as plantas absorvem os metais, estes são distribuídos tendendo-se a acumular nas folhas (Fernando, 2005). Os efeitos fitotóxicos dos elementos presentes dependem das características do ambiente de crescimento da planta (Manahan, 2005; Violante & Pigna, 2002). A solubilidade, a mobilidade, a biodisponibilidade e a fitotoxicidade dos metais dependem do seu estado de oxidação (Masscheleyn, DeLaune, & Patrick, 1991).

Devido a problemas de contaminação dos solos, o sector da agricultura empenhou-se em melhorar o ambiente, contribuindo com avanços significativos para a sua conservação (Manahan, 2005). A agricultura biológica é sustentável, na medida em que não se usam produtos químicos sintéticos tais como, pesticidas, fertilizantes e herbicidas. Também não é usual a modificação genética dos alimentos, mantendo-se assim os sabores originais dos produtos agrícolas, mantendo a sua qualidade num nível superior aos alimentos convencionais.

Estudos publicados (Oliveira, 2005) mostram uma grande diferença entre a agricultura convencional e a agricultura biológica. Esta última recorre a fertilizantes e pesticidas de origem natural (estrume, farinha de peixe, entre outros) que, no geral, são menos tóxicos, mais específicos no combate às pragas, mais eficientes em quantidades muito baixas e decompõem-se mais rapidamente do que os fertilizantes e pesticidas convencionais (Manahan, 2005).

I.2. Agentes quelantes

Agentes quelantes orgânicos são compostos com pares de electrões disponíveis que podem complexar ou sequestrar iões metálicos. Os agentes quelantes, também designados por ligandos, têm a capacidade de remover iões metálicos através da sua solubilização (Friedly, Kent, & Davis, 2002). A capacidade de formar um complexo solúvel, torna possível a remoção de material não desejado, como por exemplo metais pesados (Bell, 1977).

Para um composto ser quelante deve possuir pelo menos dois grupos funcionais capazes de se ligar ao metal. Tanto podem actuar através de grupos ácidos, que ao ficarem na sua forma básica podem coordenar com metais ou podem ser grupos básicos que contêm um átomo com um par de electrões não ligante para interagir com o ião metálico. Como o equilíbrio ácido-base é dependente do pH do meio, a capacidade de um dado ácido actuar como agente quelante vai ser dependente deste valor (Bell, 1977).

Os grupos funcionais devem estar localizados no ligando de modo a permitirem a formação de um anel com o metal. Este processo de formação do anel é denominado quelação. O nome quelato atribui-se ao anel. Os grupos doadores de electrões podem ser, por exemplo, carboxilos, aminas, tióis e fosfatos. (Gyurcsik & Nagy, 2000)

A quelação altera, por vezes de maneira drástica, as propriedades físicas e químicas do ião metálico e do próprio ligando.

No geral, para um ligando que contenha Z átomos doadores de electrões capazes de coordenar um único ião metálico, formar-se-ão $Z-1$ anéis. Quanto maior o valor de Z , maior a estabilidade do complexo resultante. Quanto mais estável o anel formado, mais favorável é a quelação e maior o poder quelante do composto, pelo que os anéis formados mais usuais contêm pelo menos 5 átomos (Bell, 1977).

Também as propriedades do ião metálico são relevantes para a formação do quelato. Os principais factores determinantes são o estado de oxidação e o número de orbitais ligantes disponíveis para a quelação.

A quelação ocorre mais rapidamente se tanto o agente quelante como o metal estiverem presentes em solução. Para os casos em que isso não acontece pode-se recorrer a alguma transformação de modo a facilitar a sua dissolução. Por exemplo, no caso do ião Fe(III) que é

insolúvel em água, a adição de um agente redutor transforma-o em Fe(II), o qual é mais solúvel, facilitando assim a formação de quelatos (Burgess, 1991).

Os agentes quelantes podem ter inúmeras aplicações, as quais se podem incluir em dois grupos de objectivos:

- Remoção de metais indesejados: é o exemplo do tratamento de águas contaminadas com iões metálicos, no âmbito da remediação ambiental; a remoção da contaminação resultante de metais de origem industrial; etc. (Barker & Raimond, 2006);

- Transporte biológico de metais: por exemplo na indústria farmacêutica mais especificamente para o transporte de metais em deficiência (transporte de ferro em pacientes anémicos, por exemplo); na agroquímica, permite tornar acessíveis certos metais indispensáveis à flora, que ao serem solúveis em meio aquoso são absorvidos pelas plantas; entre outros (Arezzini et al., 2008).

I.2.1. O EDTA

As emulsões comestíveis tais como a maionese, o *ketchup*, entre outras, apresentam, muitas vezes, problemas de qualidade nomeadamente na instabilidade da emulsão, na deterioração do sabor devido à oxidação ou hidrólise dos lípidos e devido ao crescimento microbiano. Para resolver estes problemas, são adicionados vários aditivos à emulsão. Entre estes aditivos é comum estar presente o ácido etilenodiaminotetra-acético **1** (EDTA, figura 1.1) que aumenta o prazo de validade, retém os sabores originais e previne odores e sabores rançosos (Castro, Gerschenson, & Campos, 2005).

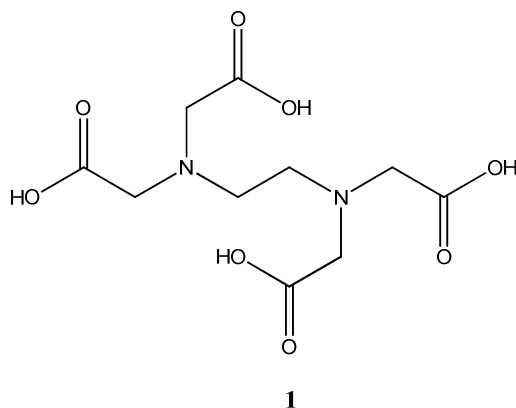


Figura 1.1 - Estrutura do ácido etilenodiaminotetra-acético, EDTA, **1**.

O EDTA, **1**, é um composto quelante bastante versátil, sendo amplamente usado na indústria, bem como em vários produtos do dia-a-dia (tabela 1).

Tabela 1.1 - Usos industriais e domésticos do EDTA e as respectivas percentagens no mercado mundial.

Uso	% do mercado mundial
Detergentes	33
Tratamento de águas	18
Indústria do papel	13
Fotografia	5
Limpeza de metais	5
Cosmética, farmacêutica, alimentar	5
Agro-química	4
Indústria têxtil	4
Tintas de impressão	3
Aditivos para cimento	2
Outros	12

Foi patenteado na Alemanha em 1935 por F. Munz. Contém na sua estrutura seis átomos doadores de electrões podendo coordenar-se a um só ião metálico (receptor de electrões), sendo por isso hexadentado. O EDTA forma complexos muito estáveis com a maioria dos metais, incluindo metais alcalino-terrosos, como o cálcio e o magnésio . Algumas estruturas descritas de quelatos do EDTA estão representadas na figura 1.2 (Oviedo & Rodriguez, 2003).

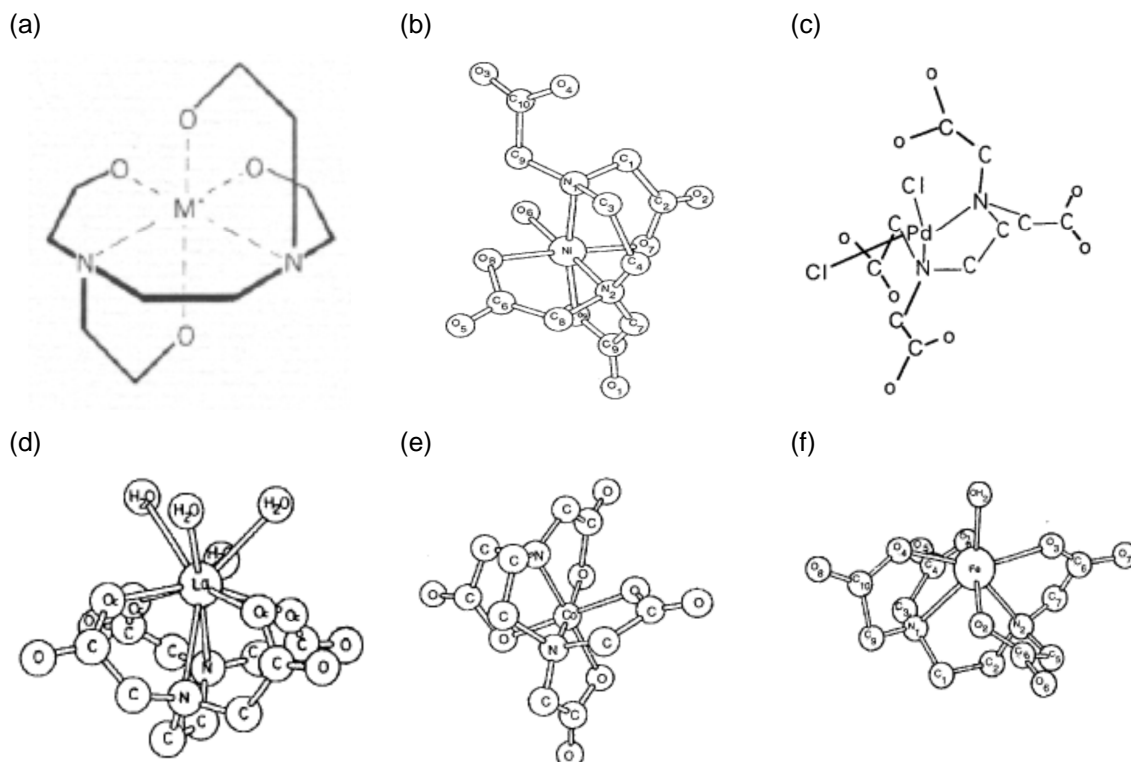


Figura 1.2 - Estruturas do complexos metal-EDTA, (a) estrutura geral, (b) NiEDTA (Smith & Hoard, 1959), (c) PdEDTA (Nuttall & Stalker, 1977), (d) LaEDTA (Lind, Lee, & Hoard, 1965), (e) Co(III)EDTA (Weakliem & Hoard, 1959), (f) Fe(III)EDTA (Lind, Hoard, Hamor, & Hamor, 1964).

Contudo, este ligando apresenta também desvantagens, sendo a principal a não-biodegradabilidade. A acumulação de EDTA no meio ambiente tem, assim, sido alvo de grande preocupação. É um dos poluentes orgânicos encontrado em maior proporção em águas superficiais na Europa central (Oviedo & Rodriguez, 2003).

É urgente substituir o EDTA por alternativas biodegradáveis (Jones & Williams, 2002). Estão descritos na literatura dois ligandos biodegradáveis com vista à substituição do EDTA na indústria do papel: os ácidos S,S'-etilenodiaminodisuccinato (EDDS, **2**, figura 1.3) e iminodisuccinato (IDS, **3**, figura 1.4). Pretendia-se que estes ligandos evitassem efeitos indesejados dos íons de ferro, cobre e manganês aquando o branqueamento do papel (Oviedo & Rodriguez, 2003). Neste contexto estudos realizados por Jones e Williams (Jones & Williams, 2002) demonstraram que o EDDS é uma alternativa viável do EDTA na indústria do papel pois é um bom sequestrante de metais de transição, conseguindo uma boa retenção de magnésio na mistura de materiais de partida, não havendo competição com íons de cálcio (Jones & Williams, 2002).

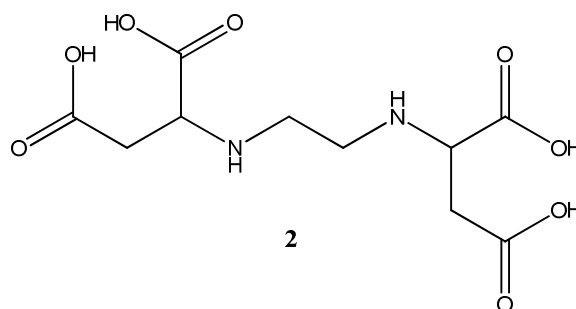


Figura 1.3 – Ácido etilenodiaminodisuccinato (EDDS), **2**.

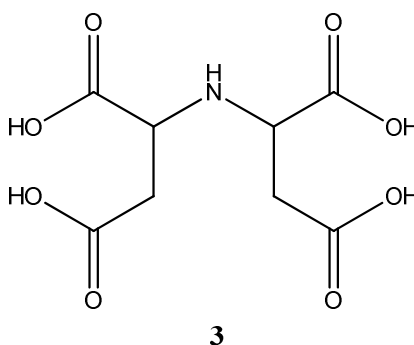


Figura 1.4 – Ácido iminodissuccinato (IDS), **3**.

Como desvantagens do EDTA é ainda de salientar que foram realizados vários estudos que comprovaram que este ligando pode aumentar a mobilidade de metais pesados bem como de átomos radio-ativos, aumentando assim a sua concentração no solo. Alguns exemplos são o plutónio, actinóides no geral, o cálcio, o magnésio, o chumbo, o níquel, o cobalto, o cobre, o

zinco, o cádmio e o ferro (Cunningham & Ow, 1996; Friedly et al., 2002; Hakem, Allen, & Sylwester, 2001; Watanabe, 1997). Os estudos realizados demonstraram que o EDTA altera a solubilidade e a sorção destes metais no meio ambiente em função do pH e da concentração de EDTA (Hakem et al., 2001).

Estudos de interacção do EDTA com organismos fotossintéticos mostraram ainda que o EDTA é tóxico pois inibe a divisão celular, a síntese de clorofila e a produção de biomassa de algas. Também se descobriu que o EDTA apresenta fortes efeitos inibitórios em determinadas plantas tais como lesões necróticas na couve chinesa, ausência do desenvolvimento de micorrizas em trevos-dos-prados e *stress* na microfauna do solo, sendo os fungos a agremiação mais afectada. Também os mamíferos são receptores dos efeitos adversos do EDTA nomeadamente a nível reprodutor e de desenvolvimento. É, no entanto, considerado um composto seguro quando usado externamente, o que é de extrema importância, uma vez que o EDTA é um ingrediente comum em formulações cosméticas (Oviedo & Rodriguez, 2003).

A urgência de substituir este excelente ligando torna-se ainda maior face à realização destes estudos. Assim, é importante descobrir quelantes que sejam biodegradáveis para não haver problemas de acumulação desses compostos no solo e consequente aumento da mobilização de metais. O quelante ideal deve ainda ser biocompatível, de forma a poder ser usado na indústria alimentar, na agro-química e na indústria farmacêutica (Dhungana, Heggemann, Gebhardt, Mollmann, & Crumbliss, 2003; Dhungana et al., 2001).

1.2.2. Glicoligandos: os glúcidos como agentes quelantes

Apesar de se conhecerem alguns ligandos derivados de glúcidos, a verdade é que o estudo de complexos de açúcares permanece ainda grandemente inexplorado. Uma possível razão deverá ser a difícil caracterização quantitativa do equilíbrio de iões metálicos de transição com os açúcares, em que os átomos doadores de electrões estão apenas nos grupos álcool e aldeído (ou cetona), tornando os complexos formados pouco estáveis em soluções aquosas neutras ou ácidas. Por outro lado, os glúcidos em solução estão em equilíbrio anomérico e conformacional e os isómeros interagem de maneiras diferentes com os metais (Gyurcsik & Nagy, 2000).

Em solução aquosa os complexos de açúcares são formados pela substituição de moléculas de água da primeira esfera de coordenação dos catiões pelos hidroxilos. Uma vez que a água solvata melhor os catiões do que os álcoois ou dióis mono-funcionais, não se formam complexos estáveis em soluções aquosas neutras (Angyal, 1973; Gyurcsik & Nagy, 2000).

Observou-se que, no geral, os melhores ligandos de glúcidos são (Gyurcsik & Nagy, 2000):

- na forma piranose, em conformação cadeira, que contenham uma sequência de três grupos hidroxilo adjacentes axial-equatorial-axial (ax-eq-ax) ou então grupos hidroxilo 1,3,5 tri-axial.

- na forma furanose, com três hidroxilos cis-cis adjacentes.

Os locais possíveis de coordenação são evidenciados na figura 1.5.

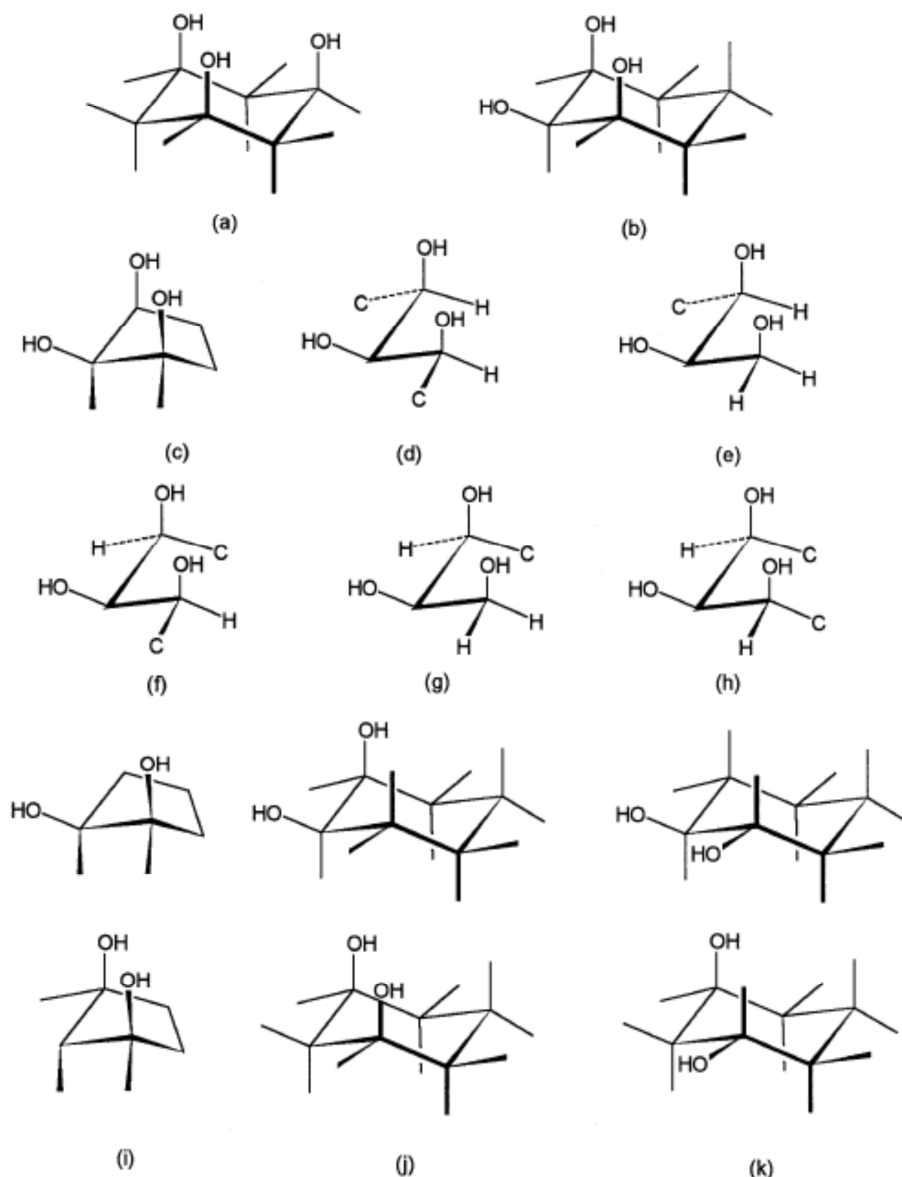


Figura 1.5 – Possíveis arranjos dos grupos hidroxilos para a formação de complexos metálicos por ordem decrescente de capacidade de ligação do íon metálico; (a) 1,3,5-ax-ax-ax no anel piranose; (b) 1,2,3-ax-eq-ax no anel piranose; (c) três hidroxilos cis-cis; (d) *threo*-diol acíclico adjante a um grupo hidroxilo primário; (e) três hidroxilos *erythro-threo* acíclico; (f) diol *erythro* acíclico adjacente a um grupo hidroxilo primário; (g) três hidroxilos *erythro-erythro* numa estrutura acíclica; (h) diol cis num anel de 5 membros; (i) cis – (j) e trans - (k) dióis num anel de seis membros (Gyurcsik & Nagy, 2000).

Apesar de serem agentes quelantes, a verdade é que os glúcidos não funcionalizados são ligandos fracos. A funcionalização com grupos quelantes dá origem a compostos com forte poder quelante. Na maioria dos casos, pelo menos um hidroxilo pertencente ao açúcar está directamente envolvido na esfera de coordenação ao metal (Petrig, Schibli, Dumas, Alberto, & Schubiger, 2001).

A introdução de um grupo substituinte no açúcar, que contenha grupos doadores de electrões, pode promover a coordenação e a desprotecção dos grupos álcool do esqueleto do açúcar, aumentando a possibilidade de formação do complexo, mesmo em soluções ácidas ou neutras. A disponibilidade para quelar metais de mais do que um grupo substituinte pode prevenir a coordenação dos grupos hidroxilo ao preencher a esfera de coordenação do ião metálico (Gyurcsik & Nagy, 2000).

Os glúcidos aumentam a solubilidade tanto de potenciais bio-ligandos como de iões metálicos tóxicos, como referido anteriormente. Como possíveis aplicações de complexos metálicos de glúcidos é de destacar o transporte de metais na forma iónica através de membranas celulares. O uso clínico de compostos quelantes mais importante é o tratamento de excesso ou deficiência de ferro, como no caso de Fe(III)-D-sorbitol-GlcA, Nifrex ou de derivados da sacarose como o Venofer (AlMomen et al., 1996; Bayoumeu et al., 2002; Dede, Uygur, Yilmaz, Mungan, & Ugur, 2005; Gyurcsik & Nagy, 2000). Também é possível a síntese de fármacos quelantes para metais tóxicos como o Ni(II), Cu(II) e Pb(II), que serão eliminados na urina pelos rins (figura 1.6). Também na agricultura os complexos de açúcares têm sido usados devido à sua fungotoxicidade (Gyurcsik & Nagy, 2000).

Sendo os glúcidos compostos que contêm vários centros quirais é possível usarem-se complexos de açúcares para promover sínteses assimétricas, como é o caso do complexo cloro(ciclopentadienil)-bis(1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose-3-O-il)titanato(IV) que é um precursor da alilação e adição enantioselectiva a aldeídos de enolatos de ésteres (Gyurcsik & Nagy, 2000).

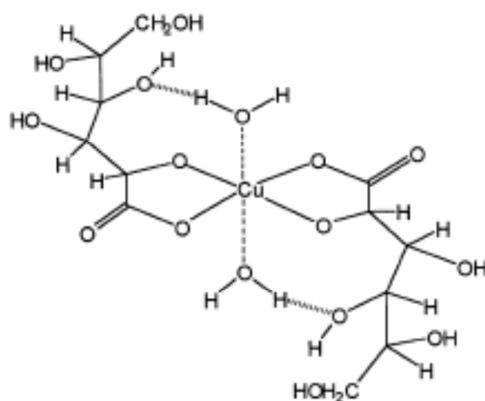


Figura 1.6 – Estrutura proposta por Gajda e colaboradores (Gajda et al., 1998) para o complexo Cu(II)-GlcA.

Exemplos de macrocíclicos derivados da sacarose (figura 1.7) usados na captação de diversos íons metálicos encontram-se descritos na literatura (Jarosz & Listkowski, 2003; Jarosz, Listkowski, Lewandowski, Ciunik, & Brzuszkiewicz, 2005; Mach, Jarosz, & Listkowski, 2001). Dependendo do tamanho do macrociclo e do diâmetro do catião a complexar, podem observar-se diversas topologias que reflectem a diferente força de coordenação e a estabilidade do complexo (Spath & König, 2010).

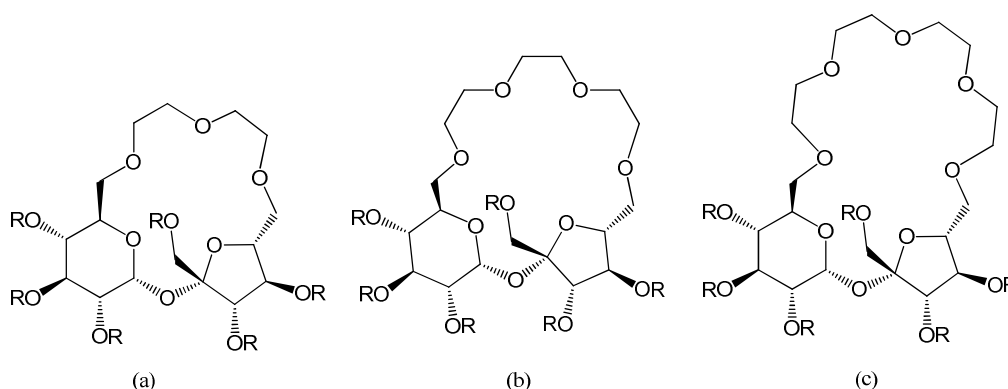


Figura 1.7 – Três exemplos de análogos a éteres de coroa com esqueleto principal da sacarose em que R = Ac ou Bn (Jarosz et al., 2005).

As principais vantagens de sintetizar ligandos usando glúcidos no esqueleto principal resultam da facilidade de obter o material de partida e da sua viabilidade económica a partir de fontes biorrenováveis, bem como a maior probabilidade de o agente quelante ser biocompatível e biodegradável (M.T. Barros, Petrova, Correia-da-Silva, & Potewar, 2011).

I.3. Química Verde e Sustentável

Nas últimas décadas a química desenvolveu-se de tal modo que nos permitiu transformar os recursos naturais fornecidos pela Natureza de forma a beneficiar a sociedade. Graças à criatividade, imaginação e inovação dos químicos, melhorou-se a qualidade de vida com novos corantes na indústria têxtil, com o desenvolvimento de novos fármacos, bem como fertilizantes sintéticos que permitiram a produção de produtos agrícolas a grande escala (Li & Anastas, 2012).

No entanto, estes resultados têm um senão: os recursos naturais estão a diminuir globalmente a um ritmo alarmante. Os resíduos resultantes do uso e transformação desses recursos estão-se a acumular rapidamente e alguns desses produtos químicos têm propriedades indesejadas. Exemplos são os corantes não-biodegradáveis usados nas roupas, ou as fibras sintéticas como o *nylon* (Lancaster, 2002). Também os produtos secundários das

reações estão a aumentar, aumentando as preocupações ambiental, sanitária e social (Li & Anastas, 2012).

Apesar de ser um conceito erróneo não é de admirar que muitos países considerem que a química faz pior do que melhor. A principal razão desta ideia deve-se à poluição resultante da indústria química nas décadas de 60 e 70 em que foram descobertos vários poluentes orgânicos persistentes, rios poluídos com espumas, a eutrofização entre outros (Lancaster, 2002).

Surge assim a necessidade de continuar a beneficiar do desenvolvimento do sector químico sem causar danos ao meio ambiente nem à saúde humana. A solução passa por adoptar processos mais seguros e que usem menos matérias primas não renováveis. Como uma das principais preocupações da actualidade é o aquecimento global, é também importante desenvolver processos eficientes menos energéticos e reduzir o uso de combustíveis fósseis (Lancaster, 2002).

Durante os anos 90 a Agência de Protecção Ambiental dos Estados Unidos (EPA = Environmental Protection Agency) surgiu com a designação Química Verde (QV). A Química Verde representa a re-observação, o re-planeamento e a recriação dos meios científicos na produção, transformação e uso dos produtos químicos de forma a aumentar a eficiência e ao mesmo tempo diminuir os seus resíduos e malefícios (Lancaster, 2002; Li & Anastas, 2012). Surgiram então os 12 princípios da QV:

1. Prevenção: é melhor prevenir desperdícios do que tratá-los após a sua criação.
2. Economia de átomos: os processos sintéticos devem maximar a incorporação de todos os reagentes usados no produto final. Este ponto será re-abordado mais à frente.
3. Menos sínteses químicas perigosas: as metodologias devem eliminar ou pelo menos minimizar o uso, e a produção, de substâncias tóxicas às pessoas ou ao meio ambiente.
4. Planear compostos mais seguros: os produtos químicos devem ser desenhados de modo a terem um alto efeito desejado e por outro lado baixa toxicidade.
5. Solventes e auxiliares mais seguros: o uso de substâncias auxiliares (por exemplo solventes e substâncias de separação) deve ser evitado sempre que possível ou então devem ser inócuos quando usados.
6. Planear eficiência energética: os processos que exijam energia devem ter em conta o seu impacto ambiental e económico e devem ser minimizados. Sempre que possível os métodos sintéticos devem ser efectuados a pressão e temperatura ambiente.
7. Uso de matérias primas renováveis: sempre que seja viável económica e tecnologicamente devem-se usar matérias primas renováveis em vez de se esgotarem as não renováveis.

8. Reduzir derivatizações: devem-se evitar ou minimizar derivatizações desnecessárias (uso de grupos protectores e transformações temporárias semelhantes) pois esses processos usam reagentes adicionais e podem originar desperdícios.

9. Catálise: os reagentes catalíticos devem ser o mais selectivos possível e são preferíveis ao uso de reagentes em quantidades estequiométricas.

10. Planear para a degradação: os produtos químicos devem ser planeados de forma a que no final da sua função se degradem em produtos inócuos que não persistam no meio ambiente.

11. Análise em tempo real para prevenção da poluição: os métodos analíticos precisam de ser desenvolvidos de forma a permitir em tempo real a monitorização e o controlo da formação de produtos perigosos.

12. Química inerentemente segura para a prevenção de acidentes: as substâncias usadas em processos químicos devem ser escolhidas de forma a minimizar o risco de acidentes químicos tais como fugas, explosões e fogos.

Tendo sempre em mente a sustentabilidade, este trabalho debruçou-se sobre dois principais objectivos: por um lado obter compostos potencialmente quelantes e por outro, que toda a sua síntese se regesse pelos princípios da química verde.

I.3.1. A economia de átomos e o factor E

A economia de átomos, ou eficiência atómica, (figura 1.8) é um dos doze princípios da química verde e é um dos mais importantes. É uma medida de sustentabilidade da síntese planeada e reflecte a quantidade de átomos dos reagentes que são introduzidos no produto.

Geralmente os investigadores químicos planeiam as sínteses de maneira a maximar o rendimento de cada reacção e, sempre que possível, a selectividade. No entanto a economia de átomos também é importante.

A economia de átomos é definida pela seguinte equação:

$$\% \text{ economia de átomos} = 100 \times \frac{\text{massa molecular relativa dos produtos desejados}}{\text{massa molecular relativa de todos os reagentes}}$$

Quanto mais o valor se aproximar dos 100%, mais a reacção é sustentável. É, no entanto, um conceito com várias limitações, sendo a mais óbvia o facto de não considerar conversões incompletas do material de partida. Também não considera auxiliares da reacção tais como catalisadores, solventes e o que é usado aquando o tratamento da reacção. Assim, a

economia de átomos é uma equação que relaciona a estequiometria com a massa (Eissen, Mazur, Quebbemann, & Pennemann, 2004).

O factor E (figura 1.8), é definido como a razão entre a massa dos resíduos produzidos e a massa do produto desejado:

$$\text{factor E} = \frac{\text{massa dos resíduos produzidos}}{\text{massa do produto pretendido}}$$

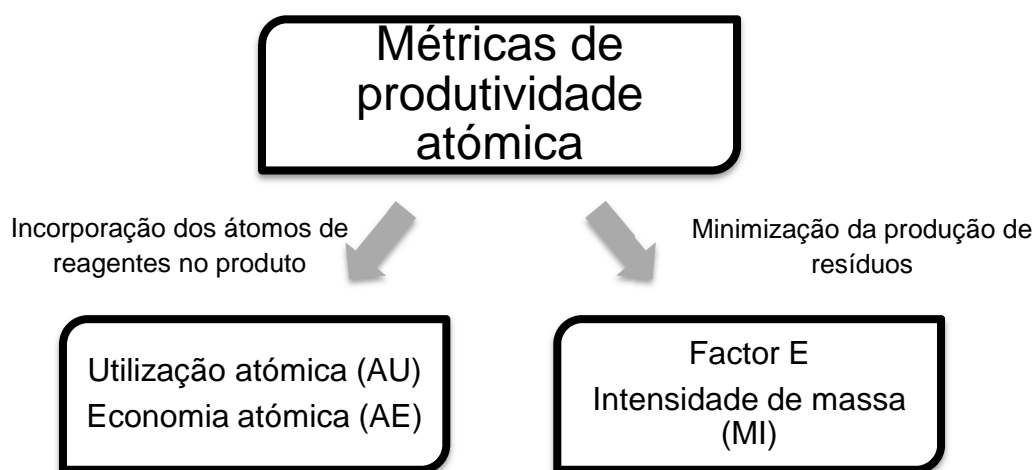


Figura 1.8 – Objectivos das métricas de produtividade atômica da QV (Machado, 2007).

Idealmente o valor do factor E deveria ser zero, indicando que não há produção de quaisquer resíduos. Infelizmente, a maioria das vezes o factor E é maior do que um, indicando que se produzem mais resíduos do que o produto pretendido (Machado, 2007).

Na tabela 1.2 apresentam-se os valores do factor E para diferentes tipos de indústrias. Pode-se observar que a refinação do petróleo quase não produz, em termos relativos, grandes massas de resíduos e que a indústria farmacêutica é a que produz uma grande massa de resíduos uma vez que o valor do factor E é elevadíssimo (Machado, 2007).

Tabela 1.2 – Valores do factor E de vários tipos de indústria ligadas à química.

Tipo de indústria	Produção (ton / ano)	Factor E (massa de resíduos / massa de produto)
Refinação do petróleo	10^6 - 10^8	<0,1
Química pesada	10^4 - 10^6	0 – 5
Química fina	10^2 - 10^4	5-50
Farmacêutica	10^1 - 10^3	25-100

Assumindo rendimentos de 100% e que os reagentes são usados em quantidades estequiométricas pode-se calcular um valor teórico do factor E a partir das massas moleculares das substâncias envolvidas na reacção (reagentes auxiliares, solventes, entre outros similares são contabilizados como resíduos). No entanto, o valor real do factor E é sempre superior ao teórico devido à dificuldade de prever todos os co-produtos e resíduos (Machado, 2007).

I.3.2. Biodegradabilidade e biocompatibilidade

A biodegradação é a conversão de produtos em moléculas orgânicas e inorgânicas mais simples tais como o dióxido de carbono, água, metano e amoníaco pela acção de organismos vivos (Manahan, 2005; Metting, 1993; Rulkens & Honders, 1996).

Os testes laboratoriais para a avaliação da biodegradabilidade devem demonstrar a capacidade de microorganismos degradarem compostos alheios ao seu *habitat*, bem como devem definir quais as condições óptimas do crescimento da colónia e determinar a cinética do processo (Metting, 1993). Alguns dos parâmetros para a optimização do processo de degradação são a temperatura, a humidade, o pH, a concentração de oxigénio e a biodisponibilidade do poluente para os microorganismos. Geralmente a biodegradação ocorre sob condições aeróbias mas também pode ocorrer em condições anaeróbias (Rulkens & Honders, 1996).

Um composto diz-se biocompatível quando não apresenta uma reacção alérgica, inflamatória ou tóxica em contacto com tecidos vivos ou fluidos orgânicos, ou quando essa resposta não é significativa (Lima, Vasconcelos, & Beatrice, 2003).

Os compostos biodegradáveis e biocompatíveis estão de acordo com os princípios da QV, pelo que um dos objectivos deste trabalho é obter compostos potencialmente biodegradáveis e/ou biocompatíveis.

I.3.3. Matérias primas biorrenováveis

A disponibilidade dos recursos fósseis está a diminuir a uma velocidade assustadora, prevendo-se o fim do petróleo barato o mais tardar em 2040. Surge a necessidade inevitável de mudar a indústria química de forma a acompanhar esta verdade inegável, aumentando-se o uso de matérias primas biorrenováveis (Lichtenthaler, 2006).

Anualmente a Natureza fornece biomassa mais complexa do que os recursos fósseis, disponibilizando produtos de baixo e alto peso molecular tais como açúcares, hidroxí- e amino-

ácidos, lípidos e biopolímeros como por exemplo as celulosas, chitina, amido, lenhina e proteínas (figura 1.9).

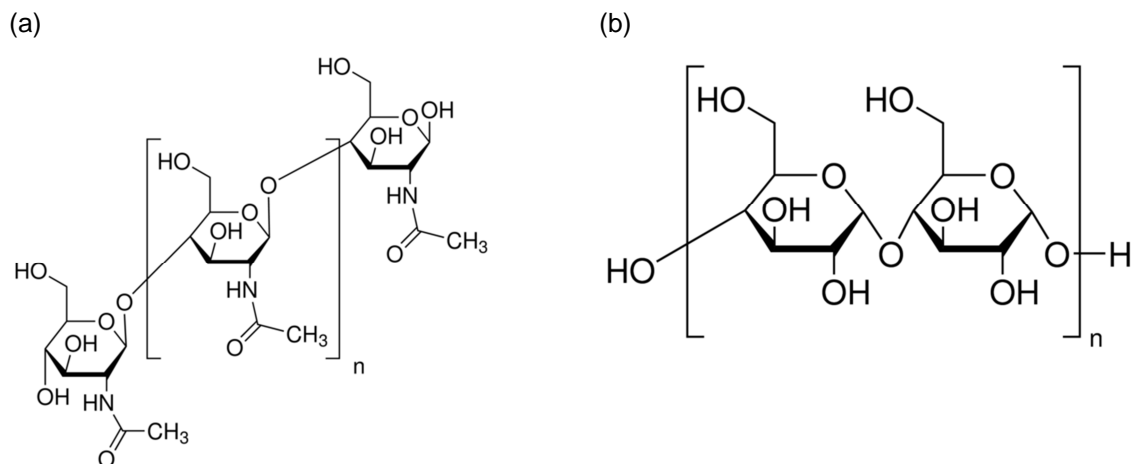


Figura 1.9 – (a) chitina da casca do camarão (b) amido da batata (Sigma-Aldrich, 2012).

Os açúcares são, de modo evidente, a classe de materiais orgânicos mais importante devido ao volume produzido anualmente, que representa aproximadamente 75% dos 180 bilhões de toneladas da matéria prima biorrenovável (figura 1.10). Apenas uma pequena fracção (aproximadamente 5%) desta enorme disponibilidade de matéria prima é usada pelo homem e o resto é reciclado por processos naturais (M.T. Barros et al., 2011; Lichtenthaler, 2006).

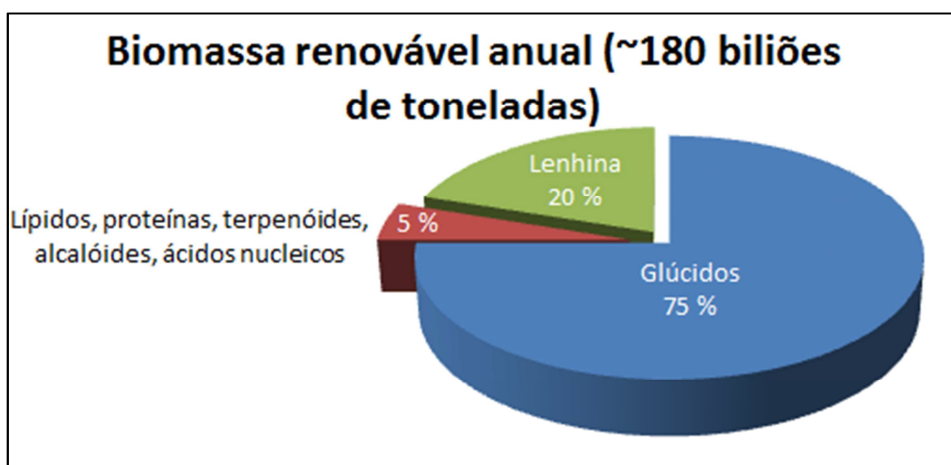


Figura 1.10 – Distribuição dos tipos de produtos naturais em biomassa (Lichtenthaler, 2006).

Percebe-se assim que os glúcidos são uma classe de matérias primas que se pode usar para desenvolver económica e industrialmente compostos orgânicos e matérias viáveis, substituindo os que derivam de fontes petroquímicas (Lichtenthaler, 2006).

I.3.3.1. Glúcidos

O maior volume de glúcidos anualmente renováveis são os poli-sacáridos. Excluindo o uso alimentar, os glúcidos são utilizados nas indústrias têxtil, do papel, e de revestimentos, na sua forma natural ou em formas simples de éteres ou ésteres (Lichtenthaler, 2006).

Os glúcidos são aldeídos ou cetonas poli-hidroxilados com fórmula empírica $C_n(H_2O)_n$, sendo por isso compostos altamente funcionalizados (Davis & Fairbanks, 2003; Lichtenthaler, 2006).

As estruturas de cadeia aberta podem ser aldoses, que são as mais comuns, ou cetoses (figura 1.11). As aldoses consistem numa cadeia carbonada linear com um grupo aldeído no C-1, um número variado de carbonos ligados a álcoois secundários e no fim da cadeia possui um álcool primário. As cetoses contêm um álcool primário em ambas as pontas e uma cetona entre as pontas. Cada carbono com um álcool secundário é um centro estereogénico (ou quiral), dando origem a estereoisómeros (Davis & Fairbanks, 2003).

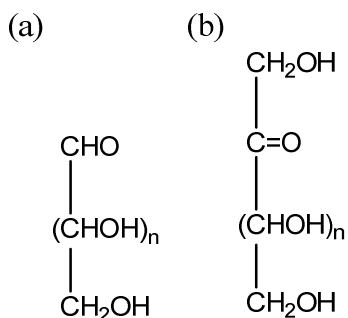


Figura 1.11 – Fórmula geral de (a) aldoses, (b) cetoses (Davis & Fairbanks, 2003)

Os açúcares que tenham mais do que um centro estereogénico possuem estereoisómeros. Salvo exceções, para um açúcar com n centros quirais existem 2^n estereoisómeros. Para açúcares que contenham mais do que 3 átomos de carbono usa-se a configuração absoluta D- ou L- dependendo da configuração absoluta do álcool secundário no centro estereogénico de maior numeração (*R*- dá origem a açúcares D- e *S*- dá origem a L-). Nas aldoses a numeração é feita atribuindo-se C-1 à terminação do aldeído, continuando-se a numerar pelos restantes carbonos (Davis & Fairbanks, 2003).

Os termos *erythrose* e *threose* aplicam-se quando dois grupos iguais estão *anti* e *syn* respectivamente, tal como evidenciado na figura 1.12.

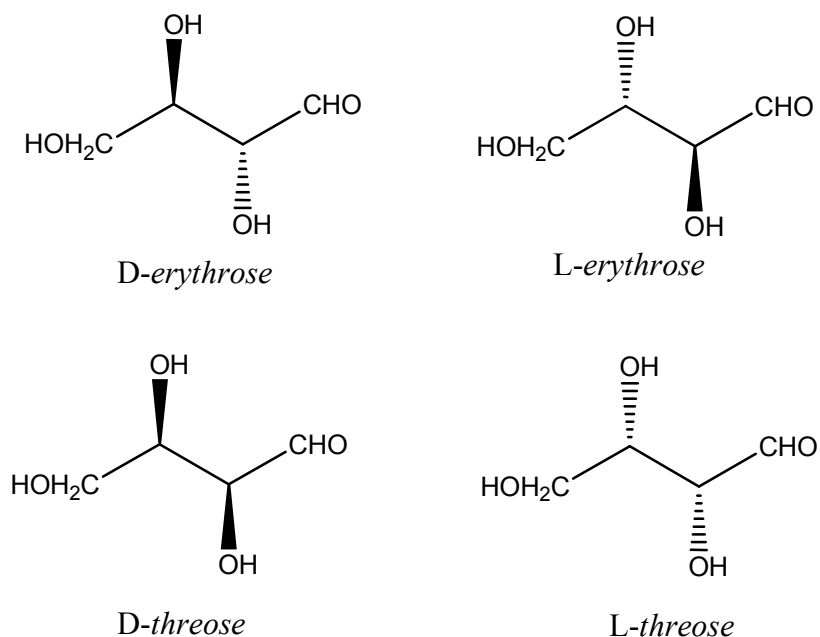


Figura 1.12 – Exemplificação dos quatro estereoisómeros das tetroses evidenciando os casos em que se usam os termos *erythrose* e *threose*.

Os monossacáridos aldoses possuem um aldeído e vários grupos álcool, podendo formar um equilíbrio com a forma hemi-acetal (reação intramolecular). De facto, o equilíbrio está deslocado para a formação do anel e, tanto em solução como na forma sólida, a quantidade na forma aberta pode ser desprezada. É de salientar que os processos intramoleculares são entropicamente mais favoráveis do que os intermoleculares. Os anéis de 5 (furanose) e 6 (piranose) membros são termodinamicamente mais estáveis do que os de 4 e 7 pois não têm tanta tensão angular. O equilíbrio entre as formas abertas e hemi-acetal da D-glucose, **4**, está esquematizado na figura 1.13 (Davis & Fairbanks, 2003).

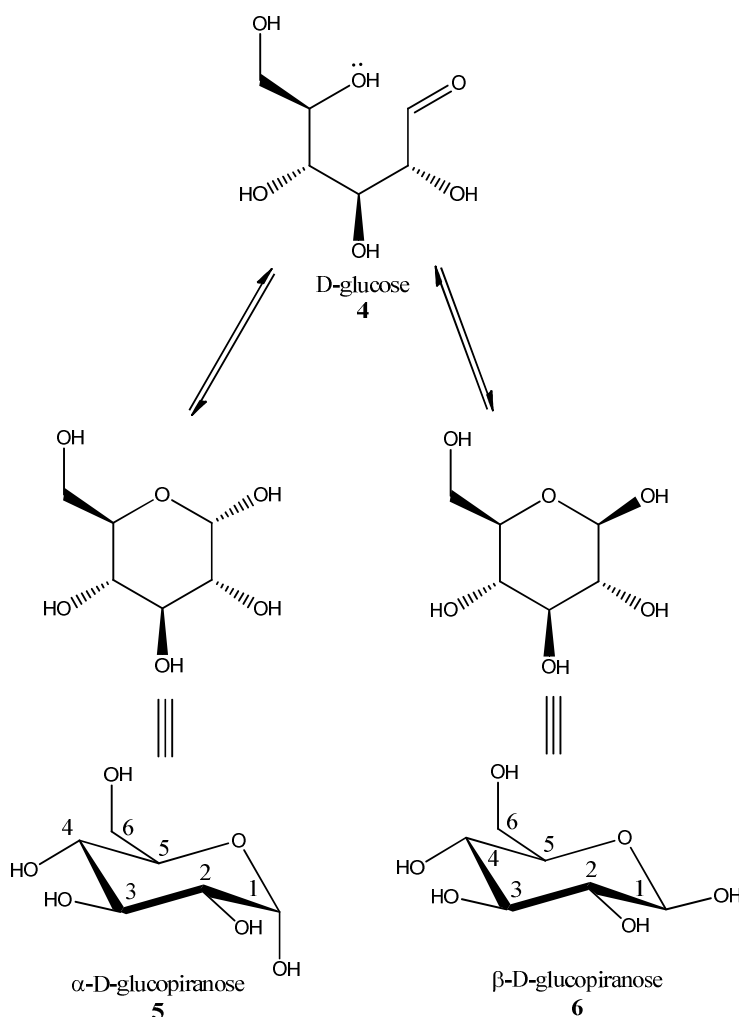


Figura 1.13 – Equilíbrio entre a glucose na sua forma aberta (4) e cíclica (5 e 6).

Como a formação do hemi-acetal da glucose é um equilíbrio, as formas α (5) e β (6) são facilmente interconvertíveis sob catálise ácida ou básica. Estes diastereoisómeros apenas diferem na estereoquímica do carbono C-1 (posição anomérica) pelo que são denominados de anômeros (anômero α (5) e anômero β (6)) (Davis & Fairbanks, 2003).

Observa-se um rápido equilíbrio em solução aquosa tanto catalisada por ácido como por base. Ao atingir o equilíbrio existem 38% do anômero α e 62% do anômero β -glucopiranosose (Davis & Fairbanks, 2003).

Os monossacáridos que contenham um grupo aldeído ou cetona podem ser oxidados por alguns agentes de oxidação como é o caso do Fe(III) e do Cu(II). O carbono do carbonilo é oxidado a carboxilo. A glucose – e outros açúcares capazes de reduzir os iões Fe^{3+} e Cu^{2+} – são denominados de açúcares redutores. Esta propriedade é a base da reacção de Fehling que é um teste qualitativo e quantitativo para a presença de açúcares redutores. Durante muitos anos este teste foi usado para detectar e medir elevados níveis de glucose no sangue e na urina no diagnóstico de diabetes (Lehninger, Nelson, & Cox, 2005) .

Se há uma substituição na posição anomérica de um açúcar por um grupo hidroxilo de outro açúcar dá-se uma reacção chamada glicosilação com a formação de uma ligação entre os dois (ligação glicosídica). O açúcar produzido diz-se dissacárido (dois açúcares, como o nome indica). As reacções de glicosilação são muito sensíveis à água pelo que devem realizar-se no laboratório sob condições anidras. Isto deve-se ao facto de a água competir como nucleófilo (Davis & Fairbanks, 2003).

Os dissacáridos também existem na Natureza. De facto, o maior volume de glúcidos anualmente renováveis são os poli-sacáridos. Excluindo o uso alimentar, são utilizados nas indústrias têxtil, do papel, e de revestimentos, na sua forma natural ou em formas simples de éteres ou ésteres (Lichtenthaler, 2006).

A sacarose, **7** (figura 1.14) é um dissacárido disponível comercialmente em grandes quantidades e é bastante acessível economicamente (ver tabela 1.3). É composta por uma unidade de glucose e outra de frutose. O seu nome IUPAC é β -D-frutofuranosil- α -D-glucopirranose (Jarosz & Mach, 2002). Pela tabela 1.3 pode-se verificar que a sacarose e a glucose são os açúcares mais acessíveis economicamente e são aqueles que são produzidos mundial e anualmente em maior quantidade.

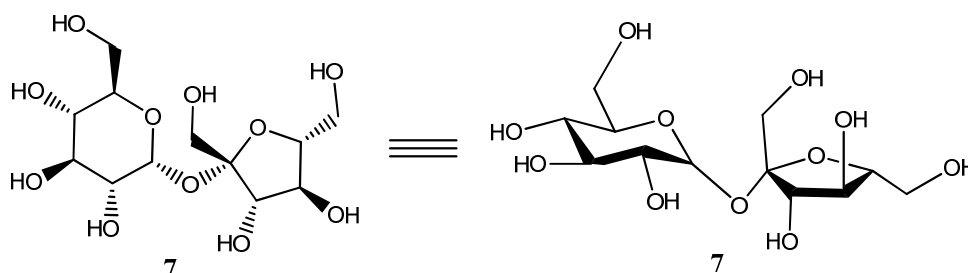


Figura 1.14 – Estrutura da sacarose representada bi-dimensionalmente à esquerda, e tri-dimensionalmente à direita.

Tabela 1.3 – Produção anual de alguns glúcidos e respectivo preço.

Açúcar	Produção mundial ^a (toneladas / ano)	Preço ^b (€ / Kg)
Sacarose	140 000 000	0,20
D-glucose	30 000 000	0,30
Lactose	295 000	0,60
D-fructose	60 000	1,00
Isomaltulose	70 000	2,00
Maltose	3 000	3,00
D-xilose	25 000	4,50

L-sorbose	60 000	7,50
------------------	---------------	-------------

- a) Apenas o valor real da produção mundial da sacarose é conhecida e refere-se ao ano de 2004/2005. Todos os outros dados são valores estimados de produtores e vendedores.
b) Os preços apresentados referem-se ao início do ano 2005 e são baseados nos preços da indústria dos açúcares.

A sacarose, **7**, é amplamente usada na indústria alimentar, mas também encontra aplicação em diversas áreas como a síntese de adoçantes não metabolizados, na biotecnologia, na fermentação e na síntese de polímeros biodegradáveis. Também se têm realizado estudos para preparar surfactantes e cristais líquidos derivados da sacarose, bem como sintões quirais (Jarosz & Mach, 2002).

A quebra da ligação glicosídica na sacarose, **7**, ocorre facilmente em meio ácido [figura 1.15 (Jarosz & Mach, 2002)].

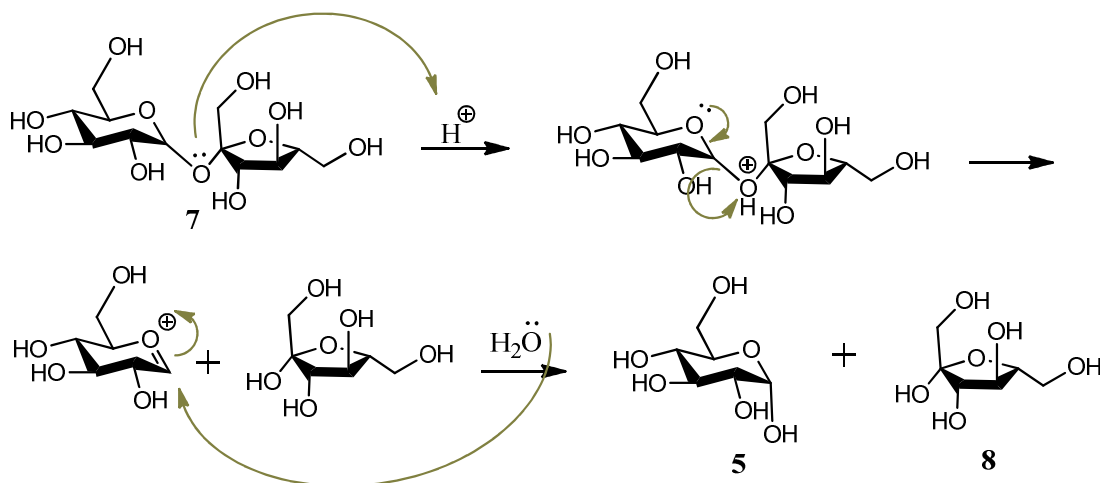


Figura 1.15 – Mecanismo de hidrólise da ligação glicosídica na sacarose, dando origem a uma mistura de α -D-glucopiranosose e β -D-frutofuranose (David, 1997).

O presente trabalho debruça-se sobre a síntese de agentes quelantes derivados de glucopiranosose ou sacarose, com maior incidência sobre este último.

I.3.3.2. Reactividade da glucose

Como referido anteriormente o objectivo é funcionalizar a D-glucopiranosose e a sacarose, **7**, de maneira a sintetizar compostos potencialmente quelantes. Estes produtos têm grande probabilidade de serem biocompatíveis e biodegradáveis por derivarem de glúcidos e outros produtos naturais (M.T. Barros et al., 2011).

A glucose é a molécula orgânica mais abundante no planeta e associado ao facto de ser economicamente viável faz todo o sentido que seja ideal como material de partida (Bubb, 2003; Davis & Fairbanks, 2003).

Dos cinco grupos hidroxilo, o anomérico é único por pertencer ao hemi-acetal. Todos os outros grupos hidroxilo mostram a reactividade típica de um álcool. Assim, podem-se efectuar substituições nucleofílicas no C-1 [figura 1.16 (Stick, 2001)].

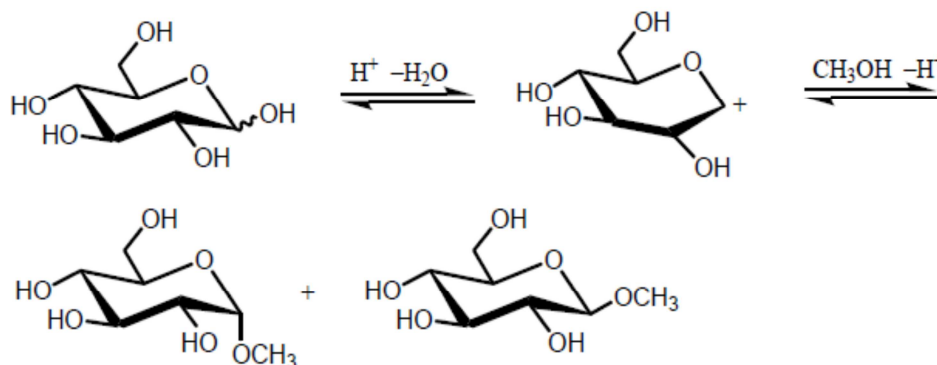


Figura 1.16 – O tratamento da D-glucose com metanol e ácido clorídrico dá origem a uma mistura de acetais (Stick, 2001).

Os brometos e cloretos de glucose foram os primeiro tipos de doadores de glucose usados para a síntese de compostos complexos. Devido ao efeito anomérico, os haletos de glucose, com os halogéneos na posição axial, são mais estáveis do que os isómeros equatoriais. A sua estabilidade e reactividade também são fortemente influenciadas pelos grupos protectores: grupos electro-atractores, como o acilo, diminuem a reactividade enquanto que grupos electrodoadores, como éteres, aumentam a reactividade do composto (Levy & Fugedi, 2006).

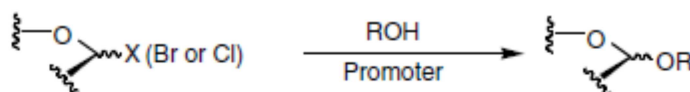


Figura 1.17 – Activação de brometos e cloretos de glucose.

A glicosilação com brometos e cloretos de ácido na presença de sais de metais pesados é conhecida como reacção de Koenigs-Knorr e é um dos métodos mais antigos de glicosilação. Alguns dos promotores que podem ser usados são Ag_2O , Ag_2CO_3 , $HgBr_2$, HgO e $CdCO_3$ (Levy & Fugedi, 2006).

Uma das grande preocupações no uso dos glúcidos como materiais de partida é a sua solubilização. Os açúcares, em geral, são compostos polares pelo que não se dissolvem nos solventes orgânicos mais usados, como o diclorometano ou o hexano. Surge alguma dificuldade na dissolução de todos os reagentes envolvidos nas reacções, uma vez que a maior

parte dos compostos orgânicos é pouco polar. Apenas os solventes apróticos dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) e piridina (Pyr) conseguem dissolver a sacarose e a glucopiranosose e são adequados a reacções de substituição nucleofílica (M.T. Barros et al., 2011; Jarosz & Mach, 2002).

I.3.3.3. Reactividade da sacarose

Tanto a glucopiranosose como a sacarose, **7**, possuem vários centros hidroxilados que são difíceis de distinguir quimicamente como evidenciado anteriormente (Andrade, Barros, & Rodrigues, 2007).

Uma vez que a sacarose possui na sua estrutura oito grupos hidroxilo quimicamente activos, a derivatização selectiva assume extrema importância. A via de protecção-desprotecção para a derivatização da posição 6' da sacarose é bastante selectiva (figura 1.18), mas no entanto não está em concordância com os princípios da QV (M. Barros, Petrova, & Ramos, 2004).

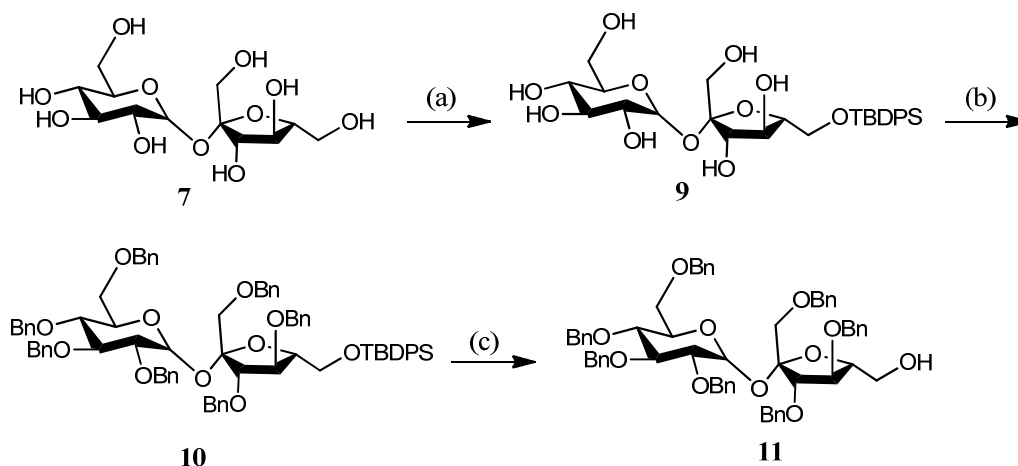


Figura 1.18 – Via de protecção-desprotecção para a síntese de derivados da sacarose na posição 6'. (a) TPDPSCI, Pyr, DMAP; (b) BnBr, NaH, DMF; (c) TBAF, THF (M. Barros et al., 2004).

Tomando partido do facto de três dos oito grupos hidroxilo da sacarose serem primários, e consequentemente mais reactivos*, do que os restantes hidroxilos secundários é possível obter selectividade consoante as condições reaccionais, nomeadamente o solvente da reacção (Boscolo, 2003).

* A selectividade conseguida com os hidroxilos primários deve-se principalmente a factores estereoquímicos: quanto mais volumoso o reagente, maior será a selectividade (Boscolo, 2003).

A conformação da sacarose depende do solvente em que se encontra. Em solventes orgânicos ou em meio aquoso existem pontes de hidrogénio entre OH-2 e OH-1' ou OH-3'. Em meio aquoso há a incorporação de uma molécula de água como ilustrado na figura 1.19.

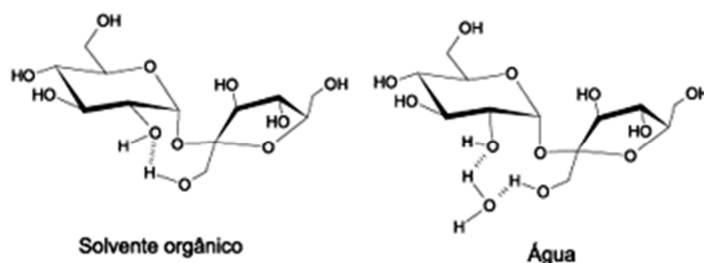


Figura 1.19 – Conformações adoptadas pela sacarose em solvente orgânico ou em meio aquoso (Boscolo, 2003).

O OH-2 é a posição mais ácida, pelo que é a mais reactiva em condições aniónicas não selectivas. A ordem de reactividade é a seguinte: OH-2>>OH-1'>OH-3'>OH-6>OH-6'.

Na presença do ião Mn(II) ou Co(III) a ordem de reactividade é alterada para OH-3'>>OH-2>OH-1'.

A ordem de reactividade dos hidroxilos muda em reacções de acilação, alquilação, oxidação e halogenação para OH-6>OH-6'>>OH-1' (hidroxilos primários) (Boscolo, 2003).

Os ésteres são geralmente preparados por esterificação de ácidos carboxílicos com álcoois em catálise ácida, por trans-esterificação ou por alquilação de aniões carboxilato (Clayden, Greeves, & Warren, 2006). Como a ligação glicosídica é sensível em meio ácido aquoso não é possível a esterificação directa dos ácidos carboxílicos com a sacarose. A solução passa por usarem-se solventes orgânicos, proceder a uma transesterificação ou fazer reagir a sacarose com cloretos de ácidos ou anidridos (Boscolo, 2003).

A síntese de ésteres derivados de açúcares em solventes orgânicos pode ser conseguida pela reacção de Mitsunobu ou por agentes de acoplamento, como por exemplo o composto N,N'-diciclohexilcarbodiimida [DCC, (M.T. Barros et al., 2011)].

A reacção de Mitsunobu (Mitsunobu & Yamada, 1967; Mitsunobu, Yamada, & Mukaiyama, 1967) evita a via de protecção-desprotecção evidenciada na figura 1.18, uma vez que é selectiva e permite a esterificação das posições 6 e 6', sendo a posição 6 preferida em relação à 6' e é um dos vários métodos que foram empregues neste trabalho para a derivatização da sacarose (M.T. Barros et al., 2011; Molinier, Fitremann, Bouchu, & Queneau, 2004).

I.4. Síntese por irradiação de microondas

Desde que Gedye e Guiguere/Majetich publicaram, em 1986, as primeiras transformações orgânicas sob irradiação de microondas já foram publicados mais de 3500 artigos sobre esta técnica, presentemente denominada como síntese orgânica assistida por microondas. Em muitos dos resultados publicados observou-se uma redução drástica dos tempos de reacção, um aumento no rendimento da reacção e um melhoramento na pureza dos produtos pela redução de reacções secundárias em comparação com os métodos de aquecimento convencionais, o que torna este método ideal para testar e otimizar condições de reacções (Kappe, Dallinger, & Murphree, 2009).

Inicialmente os trabalhos descritos na literatura eram feitos em frascos de vidro ou Teflon em microondas domésticos sem qualquer controlo da temperatura ou da pressão. Os microondas convencionais não são desenhados para o uso laboratorial, pelo que os solventes e os ácidos usados nas reacções corroem rapidamente o seu interior e não são seguros. O resultado era, ocasionalmente, uma violenta explosão devido ao sobre-aquecimento dos solventes orgânicos dentro de frascos fechados. Nos anos 90 vários grupos de investigação começaram a experimentar reacções sem solvente, eliminando assim o risco de explosão. As dificuldades técnicas, no entanto, persistiam: não era possível ter uniformização do aquecimento, nem sequer determinar a temperatura da reacção e muito menos era possível ter a reacção sob agitação. A reprodutibilidade da reacção era, muitas vezes, impossível (Kappe et al., 2009).

No espectro electromagnético (figura 1.20) a radiação de microondas encontra-se na área de transição entre a radiação de infra-vermelhos e das ondas de radiofrequência. As frequências estão entre 30 GHz e 300 MHz (Loupy, 2002).

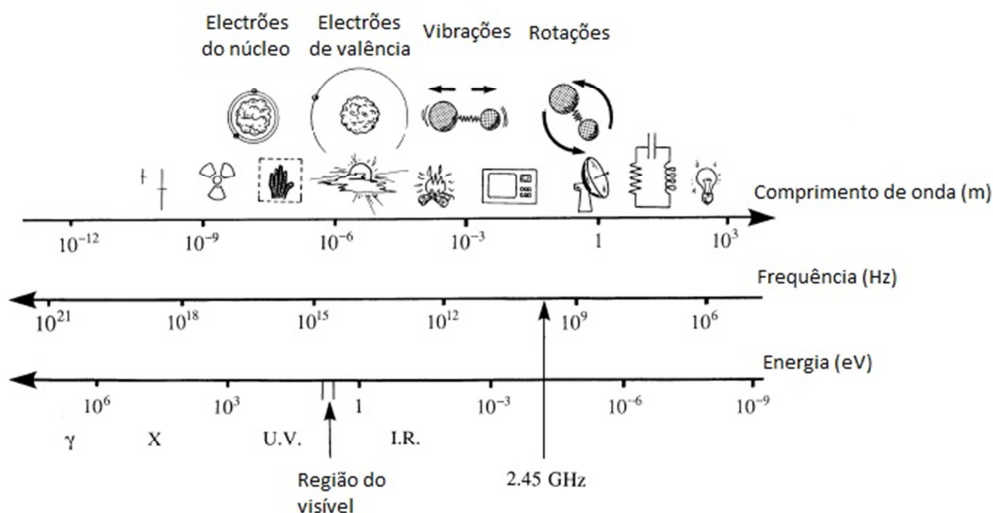


Figura 1.20 – O espectro electromagnético (Loupy, 2002).

Foram desenvolvidos aparelhos de microondas para o uso laboratorial cujas bandas de emissão permitidas são 27,12 MHz, 915 MHz e 2,45 GHz, não interferindo com as frequências

das telecomunicações. No geral usa-se a banda dos 2,45 GHz tanto para os microondas caseiros como para os microondas laboratoriais (Loupy, 2002).

A principal diferença entre o aquecimento convencional e a irradiação de microondas é a maneira como a energia é transferida ao meio reaccional: no primeiro caso ocorre por condução e no segundo ocorre uma transferência de energia para os reagentes quase instantânea. Ainda não é totalmente claro como a irradiação de microondas acelera as reacções. Excluindo os efeitos térmicos, comumente aceites, acredita-se que existam alguns efeitos de microondas (também térmicos), tais como a formação de “locais quentes”. Ainda é controversa a existência de efeitos não térmicos (Eycken & Kappe, 2006).

No aquecimento di-eléctrico por microondas, a energia passa através das paredes do frasco da reacção e o aumento da temperatura é uniformemente distribuída pela amostra. Assim a probabilidade de obter produtos secundários ou decomposição é menor (Lidstrom, Tierney, Wathey, & Westman, 2001).

O momento dipolar resulta da distribuição de cargas positivas e negativas da molécula em estudo. Se estão centradas em diferentes pontos então a molécula tem um dipolo permanente e é polar (Loupy, 2002). Um dipolo é sensível a campos eléctricos exteriores e tem tendência a se alinhar com o campo por rotação, como exemplificado na figura 1.21 (Lidstrom et al., 2001).



Figura 1.21 – Moléculas dipolares a rodar para alinharem com um campo eléctrico oscilante (Lidstrom et al., 2001)

Quando se irradia uma amostra com microondas a frequência é suficientemente baixa para que os dipolos tenham tempo de responder ao campo eléctrico oscilante e rodar, mas não é alta o suficiente para que a rotação se dê precisamente com a mudança do campo. Assim, quando o dipolo se re-orienta para se alinhar com o campo, o campo já está a mudar e gera uma diferença de fase entre a orientação do campo e do dipolo. Esta diferença de fase causa a perda de energia do dipolo por fricções e colisões moleculares, dando origem ao aquecimento di-eléctrico. Quanto maior o momento dipolar maior o aquecimento di-eléctrico (Lidstrom et al., 2001).

A segunda maior interacção do campo eléctrico com a amostra é o mecanismo de condução numa solução que contenha iões. Os iões irão mover-se através da solução sob a influência de um campo eléctrico (figura 1.22), resultando num gasto de energia devido ao aumento da taxa de colisões, convertendo energia cinética em calor (Lidstrom et al., 2001).



Figura 1.22 – As partículas carregadas de uma solução seguem o campo eléctrico aplicado (Lidstrom et al., 2001).

A constante di-eléctrica (ϵ_g) representa a capacidade de um material di-eléctrico armazenar energia potencial eléctrica sob a influência de um campo eléctrico. À temperatura ambiente e sob a influência de um campo eléctrico estático tem-se $\epsilon' = \epsilon_g$. A constante di-eléctrica ϵ' representa a capacidade de um material di-eléctrico armazenar energia potencial eléctrica sob a influência de um campo eléctrico. O factor de perda, ϵ'' , quantifica a eficiência da conversão da energia absorvida em calor. Para se poder comparar a capacidade de diferentes solventes conseguirem gerar calor a partir de irradiação de microondas, usa-se o ângulo de perda, δ , que é usualmente expresso na sua tangente: $\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$. Pela tabela 1.4 observa-se que o etanol possui uma constante di-eléctrica semelhante à da acetona mas uma maior tangente de perda, pelo que o etanol acopla melhor com a irradiação de microondas, dando origem a um aumento de temperatura mais rápido (Lidstrom et al., 2001).

Tabela 1.4 – Constantes di-eléctricas e tangentes de perdas para alguns solventes usados em síntese orgânica (Lidstrom et al., 2001)

Solvente	Constante di-eléctrica (ϵ_g)	Tangente de perda ($\tan \delta$)
Benzeno	2,3	
Clorofórmio	4,8	
Hexano	1,9	
Tetracloroeto de carbono	2,2	
Acetato de etilo	6,2	0,174
Acetona	20,6	0,042
Acetonitrilo	36	0,659
Ácido acético	6,1	0,091
Ácido fórmico	58	0,722
Água	80,4	0,123
Diclorometano	9,1	0,047
DMF	36,7	0,062
DMSO	47	0,161
Etanol	24,6	0,054
Metanol	32,7	0,941

THF

7,6

0,059

O tempo de relaxação, τ , é o tempo que uma molécula demora a regressar a 36,8% da sua situação original quando é desligado o campo eléctrico. É dependente da temperatura, na medida em que diminui com o seu aumento. Tanto ϵ' como ϵ'' são dependentes de τ , pelo que a capacidade de um solvente converter energia de microondas em calor dependerá da temperatura. Consequentemente, solventes orgânicos com tempo de relaxação maiores do que 65 ps (a 2,45 GHz) terão uma tangente de perda que diminui com a temperatura. A taxa de aquecimento destes solventes irá aumentar com o aquecimento di-eléctrico de microondas, limitando o sobre-aquecimento (considera-se sobre-aquecimento quando a temperatura dos solventes é elevada 26°C acima do seu ponto de ebulição). Também a presença de substratos ou iões pode levar ao sobre-aquecimento. Quando um solvente é aquecido, a sua constante di-eléctrica diminui com a temperatura (figura 1.23); a água tem uma constante di-eléctrica de 78 a 25°C que diminui para 20 a 300°C (Lidstrom et al., 2001).

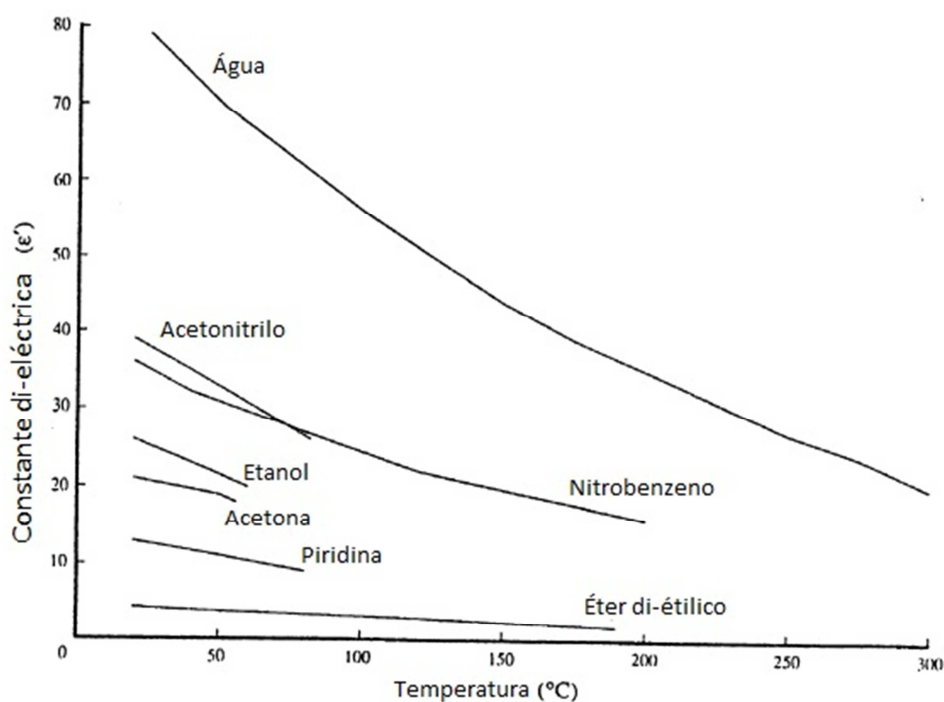


Figura 1.23 – Constante di-eléctrica de vários solventes em função da temperatura (Lidstrom et al., 2001).

Capítulo II

Resultados e Discussão dos Resultados

II.1. Objectivos

Resumidamente, ao longo deste trabalho pretendem-se sintetizar compostos quelantes potencialmente biodegradáveis e/ou biocompatíveis a partir de açúcares, como matérias primas biorrenováveis.

Os açúcares usados foram derivatizados com substituintes funcionalizados de forma a obter ligandos.

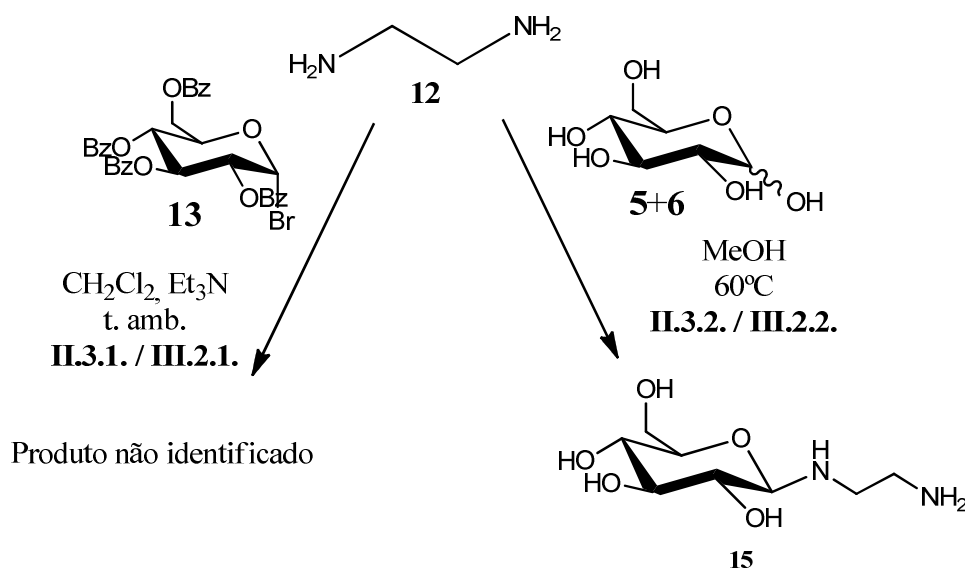
Os açúcares escolhidos para este trabalho foram a glucopirranose e a sacarose. A química dos glúcidos torna-se difícil devido à alta funcionalização destes compostos pelo que foi necessário recorrer a uma abordagem selectiva na síntese dos seus derivados.

Fez-se uma abordagem de síntese o mais concordante com os princípios da química verde possível.

Os resultados estão divididos em duas secções distintas: síntese de derivados da glucopirranose e síntese de derivados da sacarose, os quais por sua vez estão divididos pelas diferentes técnicas abordadas.

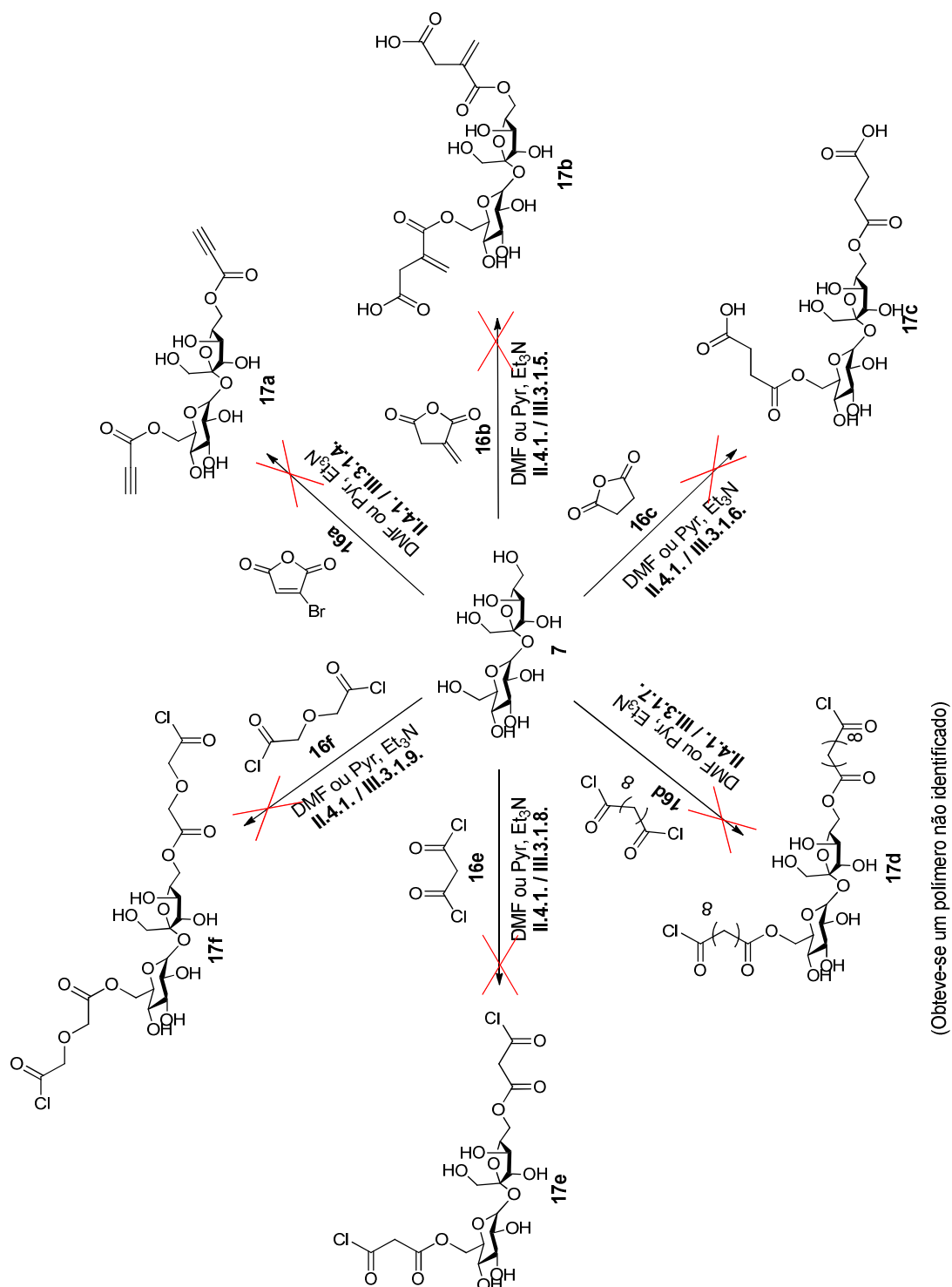
II.2. Esquemas gerais das reacções estudadas

II.2.1. Síntese de derivados da glucopirranose

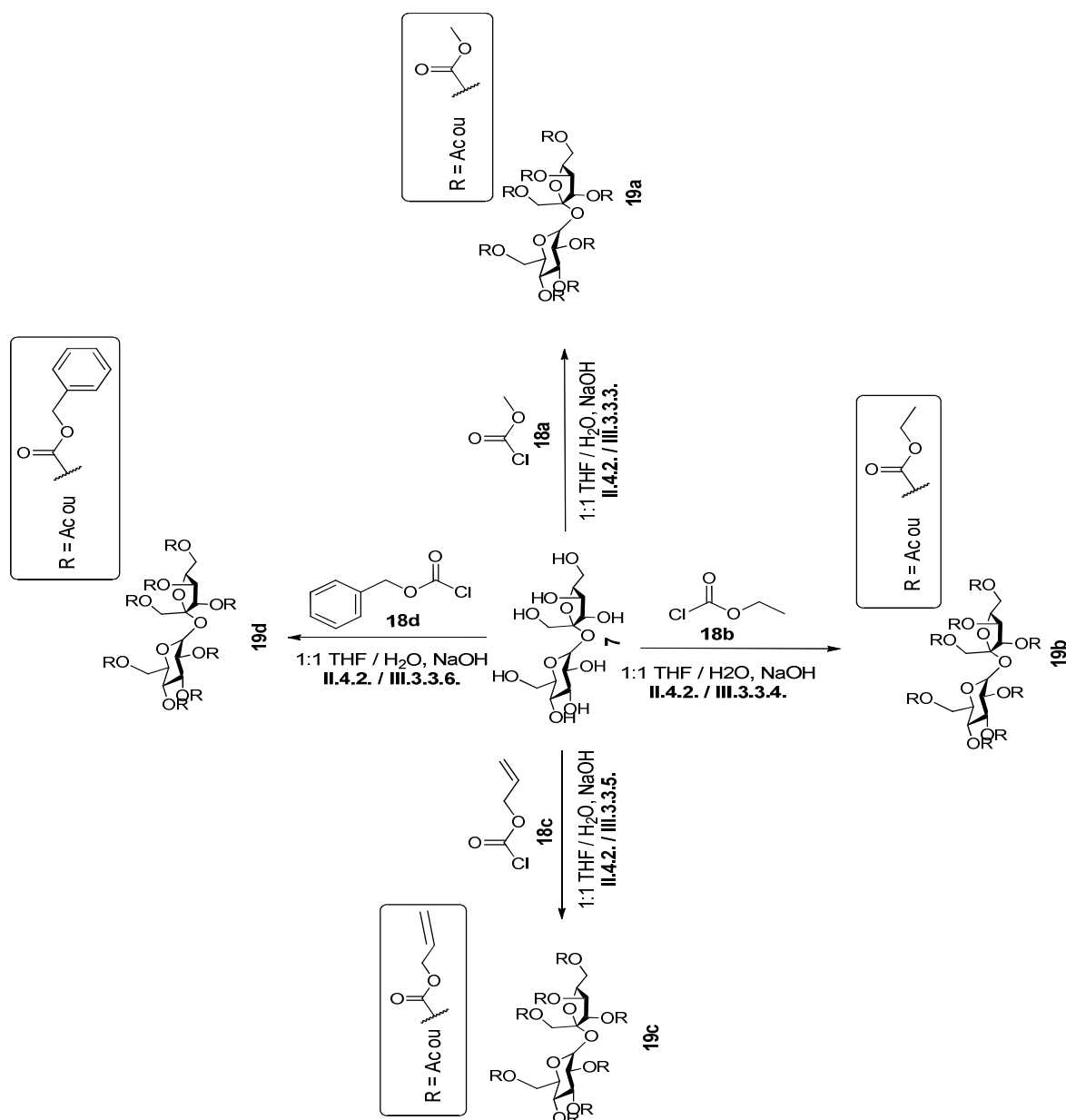


II.2.2. Síntese de derivados da sacarose

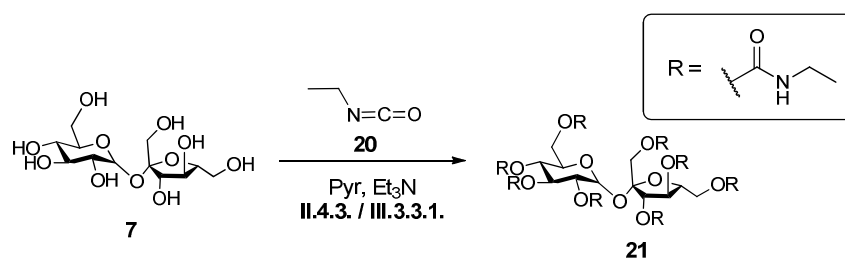
II.2.2.1. Estudo da reatividade da sacarose com anidridos e cloretos de ácido



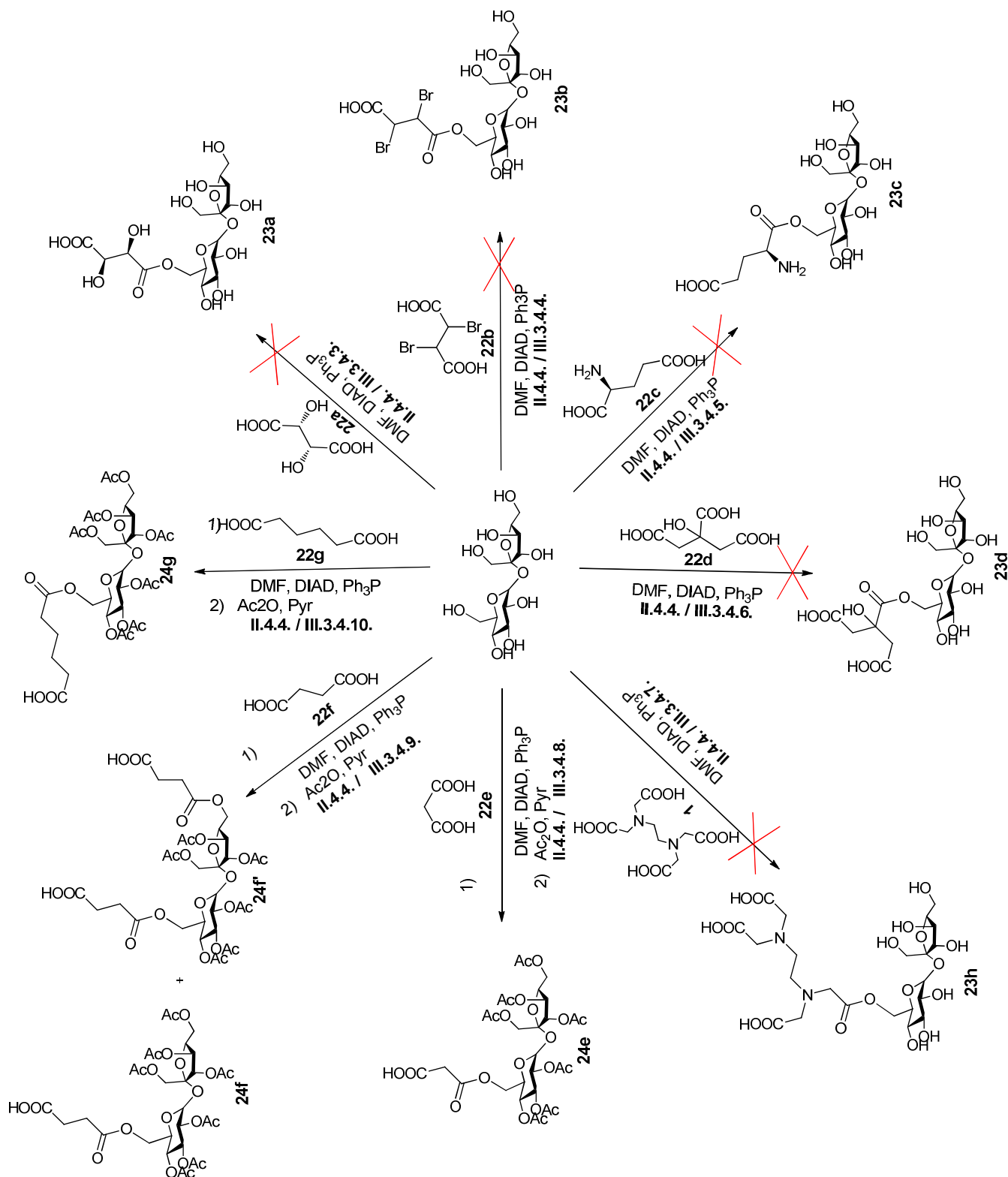
II.2.2.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato



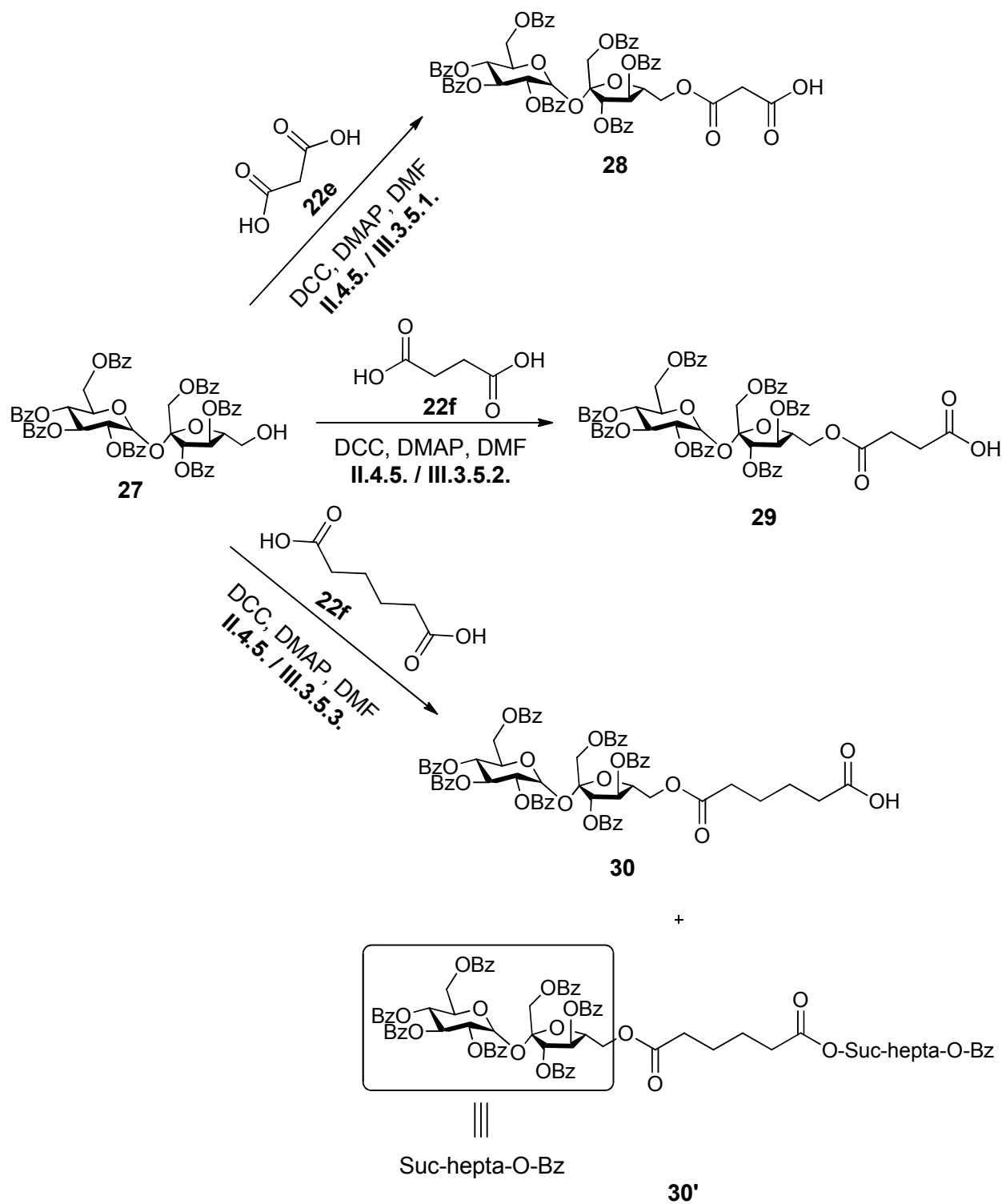
II.2.2.3. Derivatização da sacarose com o grupo carbamato usando etilisocianato



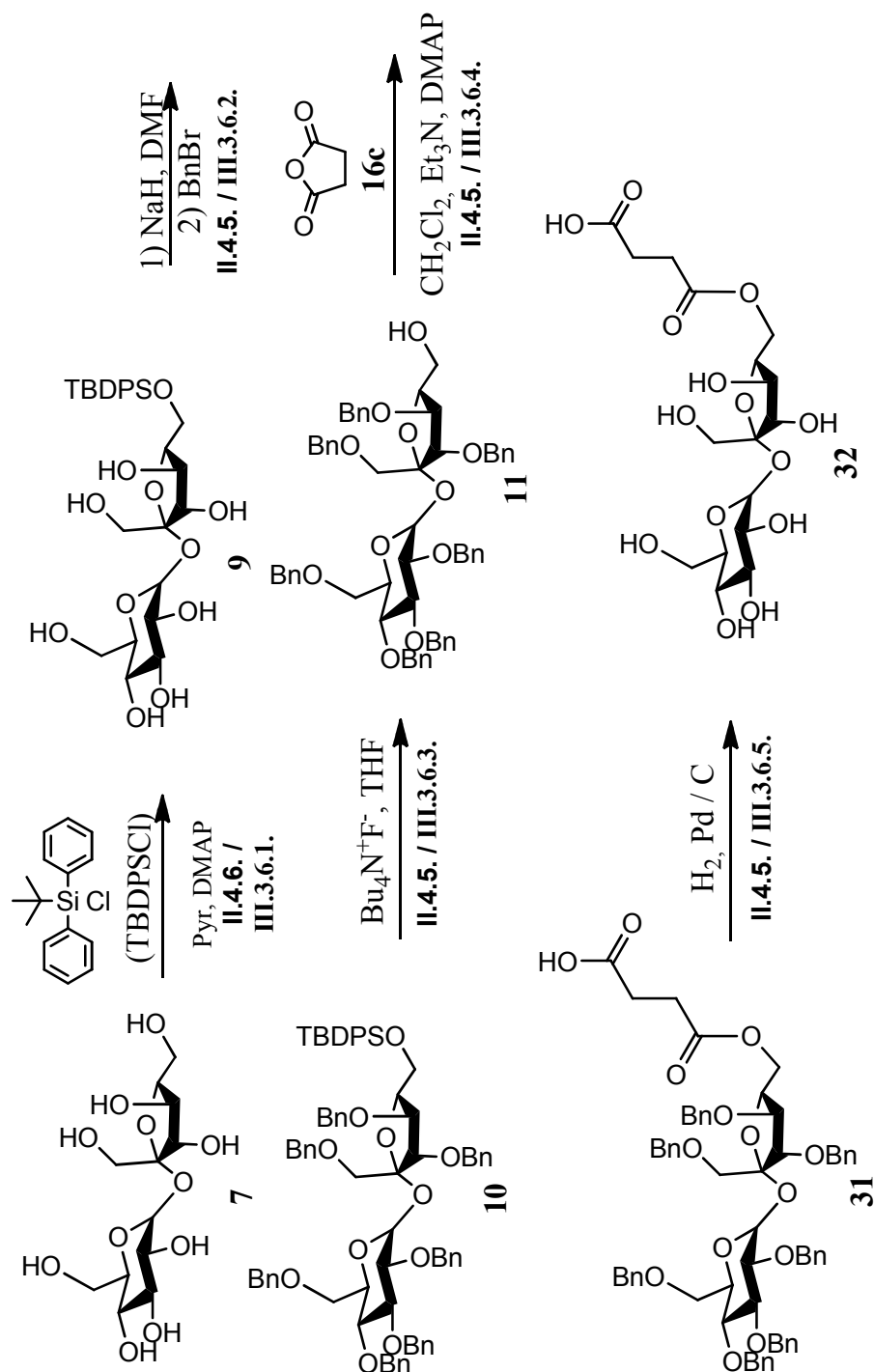
II.2.2.4. Estudo da reactividade da sacarose com ácidos pelo método de Mitsunobu



II.2.2.5. Reacções de esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose



II.2.2.6. Esterificação da sacarose via protecção – desprotecção com grupos benzilo



II.3. Derivados da glucopirranose

As reacções de derivatização da glucopirranose foram realizadas tendo em mente a reactividade preferencial da posição anomérica.

As informações gerais sobre espectros de ressonância magnética nuclear da glucopirranose e seus derivados foram consultadas na literatura para a apreciação dos resultados (Jacobsen, 2007; Rajsekhar, Rao, Saarenketo, Kolehmainen, & Rissanen, 2002; Silverstein, Webster, & Kiemle, 2005).

II.3.1. Reacção de substituição nucleofílica no carbono anomérico em brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo por etilenodiamina

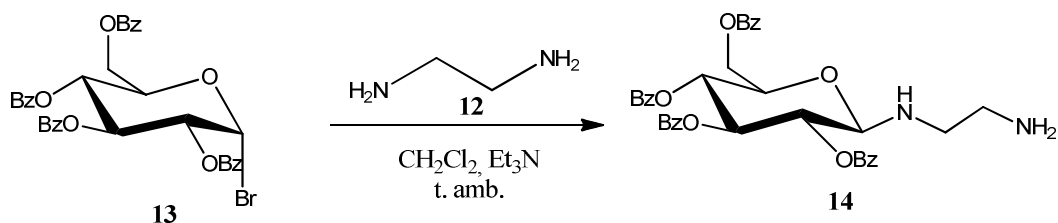


Figura 2. 1 – Esquema de reacção da etilenodiamina **12** com o brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo, **13**, evidenciando o produto esperado **14**.

Tendo disponível o brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo, **13**, no laboratório [figura 2.2 (Sjolin & Kihlberg, 2001)] procedeu-se à sua substituição nucleofílica com etilenodiamina em diclorometano e trietilamina (Et_3N).

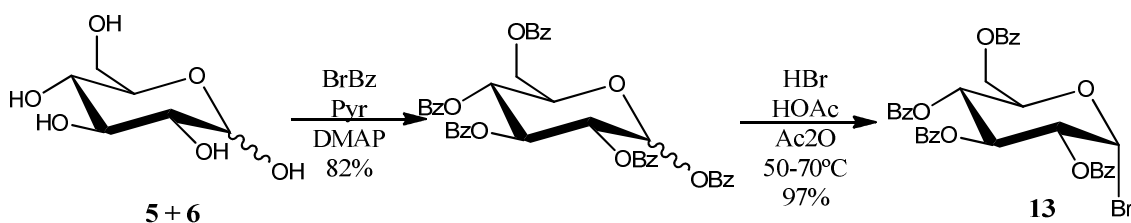


Figura 2. 2– Síntese do brometo de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranosilo (Sjolin & Kihlberg, 2001).

As aminas são tanto melhores nucleófilos quanto maior o seu grau de substituição (figura 2.3), isto é, a amina secundária pretendida, **14**, pode competir como nucleófilo com a etilenodiamina. A reacção pára quando se obtém o sal tetra-alquilamónio, R_4N^+ .

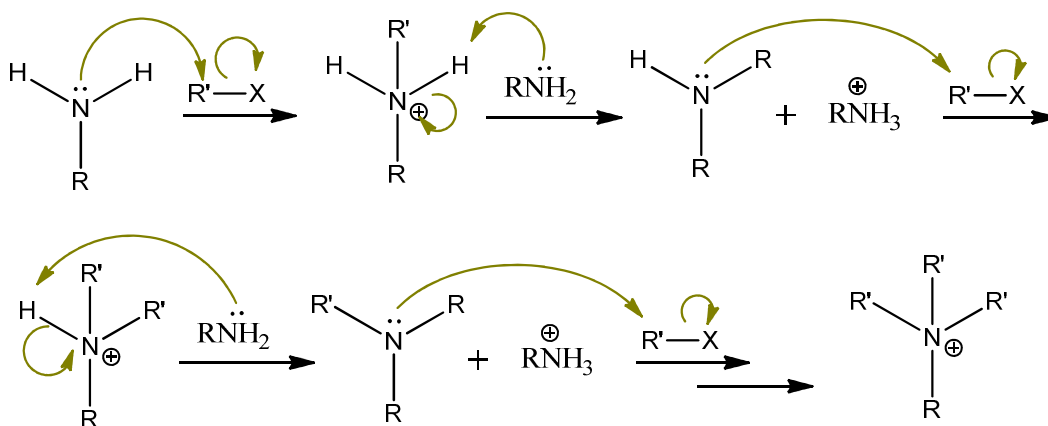


Figura 2. 3 – Mecanismo de alquilação de aminas.

Neste caso, os substituintes benzoílo no açúcar são suficientemente grandes para impedirem estereoquimicamente essa situação. Para prevenir ao máximo esta situação, a etilenodiamina foi colocada em grande excesso (50 equivalentes).

Na figura 2.4 é apresentada a reacção da β -eliminação em meio básico e posterior adição da etilenodiamina.

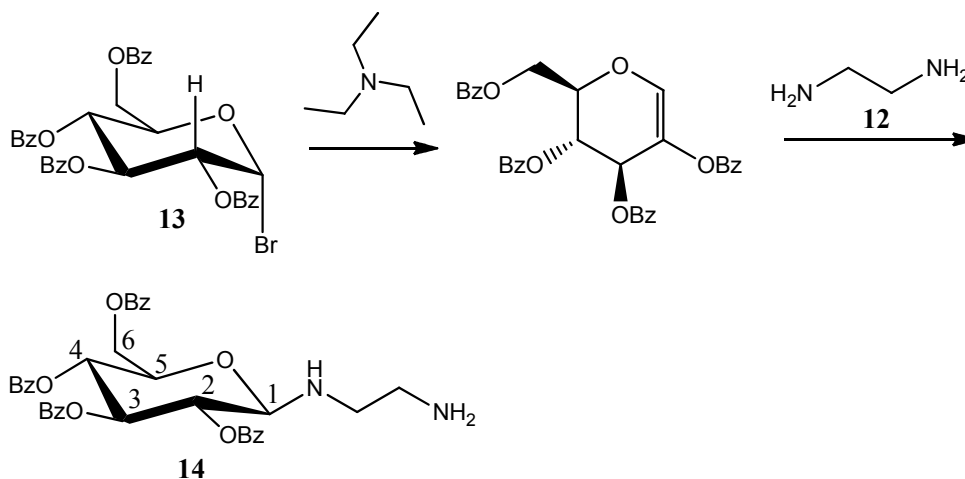


Figura 2. 4 – β -eliminação e posterior adição da etilenodiamina.

A reacção foi controlada por cromatografia em camada fina [(c.c.f., 2:1 hexano (Hex) / acetato de etilo (AcOEt)], tendo-se observado a formação de um composto mais polar do que o inicial, **13**, após 24h sob agitação. Evaporou-se o solvente e tentou-se purificar o composto, por cromatografia em coluna (c.c., sílica, 100:100:1 AcOEt / Acetona / H_2O) por 2 vezes,

ineficazmente. As aminas são compostos bastante polares cuja purificação em sílica se torna difícil. Tentou-se purificar o composto por cromatografia em coluna (c.c.) duas vezes e uma vez por coluna seca (Shusterman, McDougal, & Glasfeld, 1997), mas sem sucesso. O espectro de ^1H -RMN do produto bruto não foi claro, uma vez que se observaram vários sinais, nomeadamente dos prótons aromáticos respeitantes aos grupos benzoílo, os prótons do anel, os prótons da Et_3N e os da etilenodiamina tanto livre como ligada ao anel. Devido às dificuldades de purificação e caracterização do composto, esta via de síntese foi abandonada.

Decidiu-se, assim, fazer reagir a D-glucopirranose desprotegida com etilenodiamina, em metanol (MeOH), esperando que ao ter ausência de Et_3N e grupos benzoílo, seria simplificado e de interpretação acessível.

II.3.2. Reacção de substituição nucleofílica no carbono anomérico na D-glucopirranose por etilenodiamina

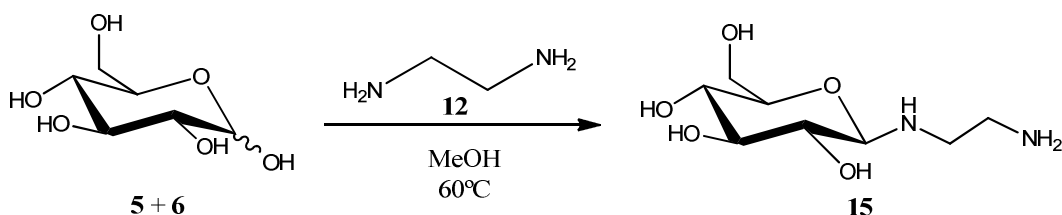


Figura 2. 5 – Esquema de reacção da etilenodiamina **12** com a D-glucopirranose.

A substituição nucleofílica do hidroxilo na posição anomérica da D-glucopirranose por etilenodiamina foi baseada na reacção da D-glucopirranose com tris(2-aminoetil)amina (tren) descrita na literatura (Tanase et al., 1999). O procedimento é bastante simples: faz-se reagir a etilenodiamina e o açúcar em metanol (MeOH) sob refluxo. A reacção foi monitorizada por c.c.f. (5:2:1 AcOEt / MeOH / H_2O e revelação por solução metanólica de ácido sulfúrico) e após uma hora verificou-se o consumo total da D-glucopirranose e a formação de um produto mais polar. A formação de um composto que é revelado por ácido e mais polar do que a glucopirranose pode indicar a formação da amina pretendida.. Evaporando-se o solvente conseguiu-se obter a 1-deoxi-1-etilenodiamina- β -D-glucopirranose **15** com um rendimento bruto de 91%.

Já foi referido anteriormente a reactividade das aminas e também neste caso o açúcar causa impedimento estereoquímico suficiente para que a obtenção do sal tetra-amónio não seja provável. Para prevenir esta situação, a etilenodiamina foi colocada em largo excesso (20 equivalentes).

O mecanismo de glicosilação ainda não é completamente conhecido, pelo que se apresenta uma proposta de mecanismo na figura 2.6, cujos princípios são aceites pela comunidade científica (Demchenko, 2008).

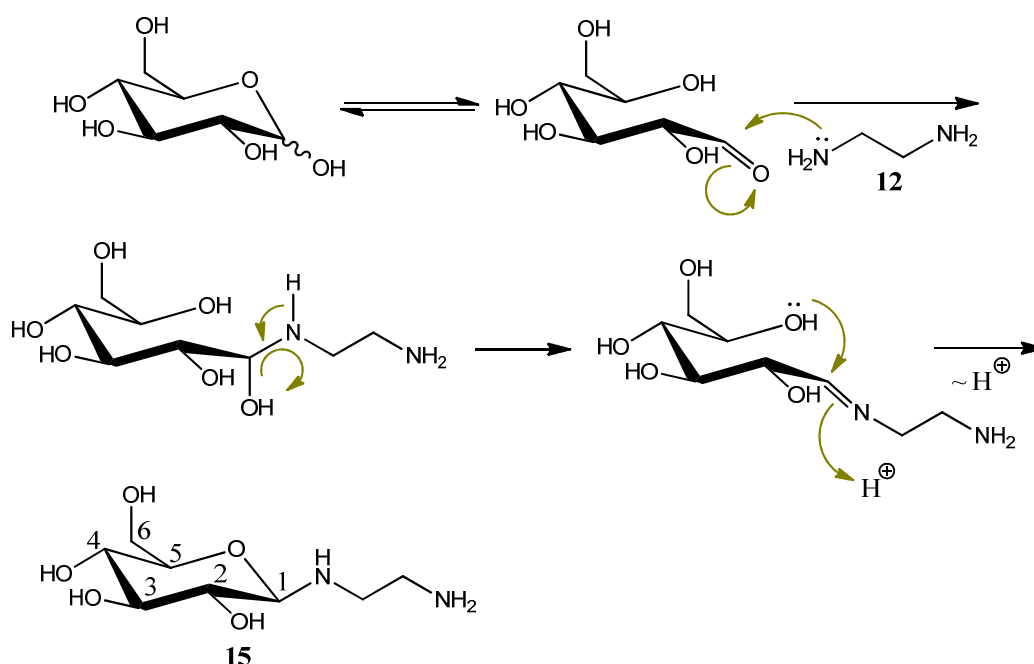


Figura 2. 6 – Mecanismo proposto para a formação do produto **15**.

A estrutura do composto **15** foi confirmada por ressonância magnética nuclear (RMN em D_2O) de próton e de carbono (^1H – figura 2.7 – e ^{13}C) em que é possível distinguir os 7 prótons respeitantes ao anel da glucopiranosose entre 3 e 4 ppm e os prótons alquílicos da etilenodiamina entre 2,9 e 2,55 ppm. A 2,55 ppm observa-se ainda o sinal correspondente a etilenodiamina em excesso. O próton anomérico da D-glucopiranosose tem um desvio característico à volta de 5-6 ppm, uma vez que está ligado a um carbono de um hemi-acetal. Este próton acopla com H-2 pelo que dá um sinal de ^1H -RMN na forma de duplete e tem a constante de acoplamento (J) característica de 4 Hz. No composto **15** obtido o sinal do próton anomérico blindou para os 4 ppm e apresenta uma constante de acoplamento, $J_{\text{H-1,H-2}}$, com um valor de 8 Hz.

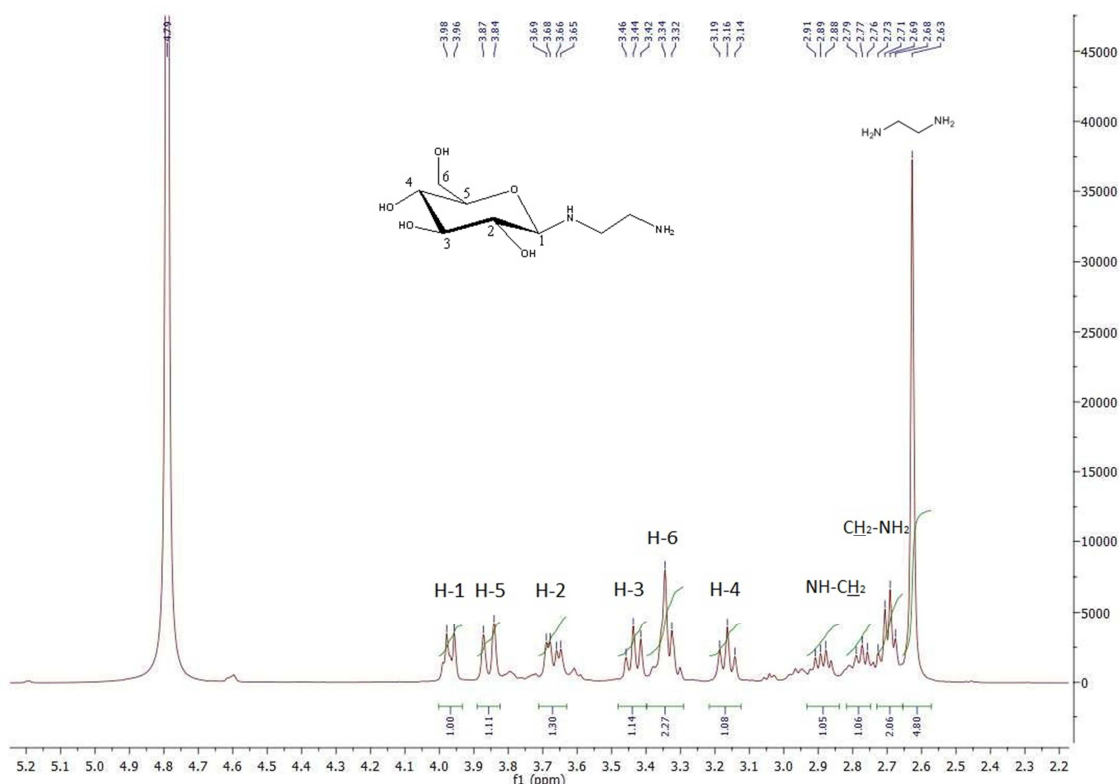


Figura 2. 7 – Espectro de ^1H -RMN (D_2O) da 1-deoxi-1-etilenodiamina- β -D-glucopirranose, **15**.

No espectro de ^1H -RMN observa-se ainda o desdobramento em dois sinais dos prótons do metileno mais próximo do anel. Isto deve-se ao facto de esses prótons possuírem o mesmo ambiente químico mas ambiente electrónico diferente como evidenciado na figura 2.8. Um dos prótons está mais próximo no espaço do OH-2 enquanto que o outro está mais próximo do oxigénio do anel. Quanto mais baixa a temperatura de aquisição do espectro de RMN, mais lenta é a rotação em torno da ligação N—C-7 e mais provável é observar-se o desdobramento do sinal.

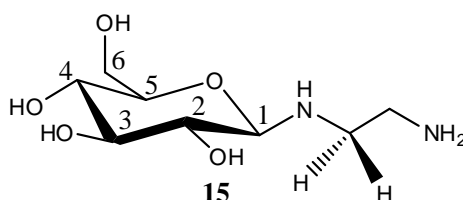


Figura 2. 8 – Representação dos dois prótons em posição α relativamente à amina ligada ao anel.

Quando o substituinte da posição anomérica está para baixo, isto é, quando se tem o anómero α , a constante de acoplamento, $J_{\text{H-1,H-2}}$, é da ordem dos 3-4 Hz, enquanto que o anómero β apresenta uma constante de acoplamento na ordem dos 7-8 Hz. Assim, pode-se concluir que o composto **15** obtido é o anómero β , o que está de acordo com o que se

esperava devido à estabilização do substituinte equatorial (figura 2.9) e por reacções similares descritas na literatura (Rajsekhar et al., 2002; Tanase et al., 1999).

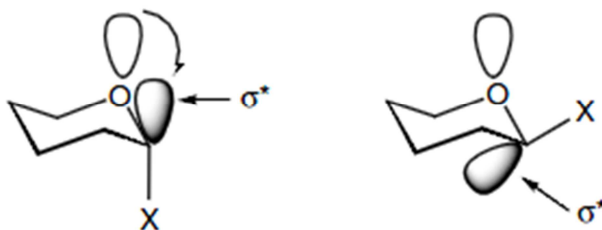


Figura 2. 9 – Orientação das orbitais p e σ^* na conformação de C-1 nos anómeros α (à esquerda) e β (à direita) (Levy & Fugedi, 2006).

Também o carbono anomérico possui um sinal característico entre 90 e 100 ppm. Neste caso observa-se o seu sinal a 95,8 ppm e verificou-se um desvio para campo mais baixo de todos os carbonos do anel de glucopiranosose da molécula **15** em comparação com o seu material de partida. Também se observam os dois sinais respeitantes ao substituinte etilenodiamina a 53,1 e 49,1 ppm respectivamente, confirmando-se a substituição nucleófila.

Afim de se analisar a sustentabilidade da reacção, calculou-se a eficiência atómica do seguinte modo:

$$Ea = \frac{\text{massa de produtos pretendidos}}{\text{massa de todos os reagentes}} \times 100 = 92,5\%$$

A reacção de substituição na glucopiranosose por etilenodiamina é, portanto, sustentável e admite-se poder ser considerado um processo verde.

Futuramente, dever-se-á encontrar um método de purificação que elimine a etilenodiamina que não reagiu, passando por alterar a fase estacionária da c.c. para alumina, por exemplo. Poder-se-á também estudar a reacção com apenas 8 equivalentes de etilenodiamina, caso a purificação continue a ser problemática. Dever-se-á ainda fazer o estudo da reacção sob irradiação de microondas tendo em vista a redução do tempo de reacção e eventual aumento do rendimento. O composto obtido será avaliado quanto ao seu poder quelante, bem como à sua biodegradabilidade e biocompatibilidade.

II.4. Derivados da sacarose

As reacções de derivatização da sacarose foram realizadas tendo em mente a reactividade dos hidroxilos primários *versus* secundários em reacções de esterificação.

As informações gerais sobre espectros de ressonância magnética nuclear da sacarose e seus derivados foram retiradas da literatura para a apreciação dos resultados (Jacobsen, 2007; Rajsekhar et al., 2002; Silverstein et al., 2005).

II.4.1. Estudo da reactividade da sacarose com anidridos cíclicos e cloretos de ácido

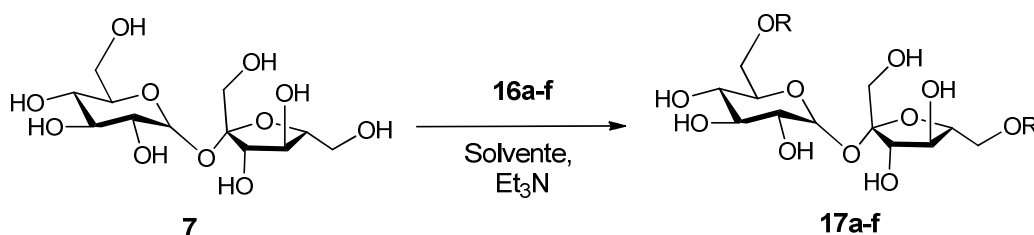


Figura 2. 10 – Reacção geral da esterificação da sacarose **7** com anidridos e cloretos de ácido **16a-f** (figura 2.11).

Sabendo que os hidroxilos nas posições 6 e 6' são mais reactivos em condições de esterificação, pretendia-se obter uma biblioteca de compostos derivados da sacarose, **17a-f**. Para tal fez-se reagir a sacarose **7** em condições básicas (Et_3N) num solvente adequado para a substituição nucleofílica; experimentaram-se dois solventes: a piridina (Pyr) e a N,N-dimetilformamida (DMF). As reacções foram efectuadas à temperatura ambiente e nos casos em que não houve desenvolvimento da reacção, optou-se por aquecimento a refluxo. Nalguns casos, experimentou-se ainda realizar as reacções sob irradiação de microondas (MW). Os anidridos e cloretos de ácido usados são apresentados na figura 2.11 e os resultados obtidos, na tabela 2.1.

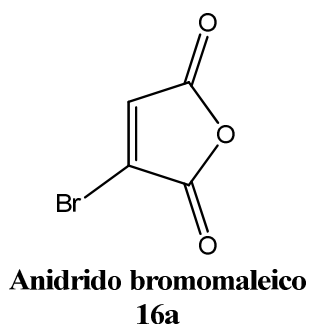




Figura 2. 11 – Anidridos (**16a-16c**) e cloretos de ácido (**16d-16f**) usados para a tentativa de esterificação da sacarose, **7**.

Tabela 2. 1 – Resultados obtidos na reação da sacarose, **7**, com os anidridos e cloretos de ácido, **16a-f**.

RESULTADOS				
Entrada	16	solvente	t. amb.	MW (300 W)
1	a	DMF	Não reagiu ^a	Não reagiu ^d
2		Pyr	Não reagiu ^b	---
3	b	DMF	Não reagiu ^a	Não reagiu ^d
4		Pyr	Não reagiu ^b	---
5	c	DMF	Não reagiu ^a	Não reagiu ^d
6		Pyr	Não reagiu ^b	---
7	d	DMF	Não reagiu ^b	---
8		Pyr	Produto não identificado	---
9	e	DMF	Não reagiu ^c	---
10		Pyr	Não reagiu ^c	---
11	f	DMF	Não reagiu ^c	---
12		Pyr	Não reagiu ^c	---

^a Após 96h sob agitação. ^b Após 48h sob agitação. ^c Após 24h sob agitação. ^d 145°C, 15 minutos.

As reações de álcoois com anidridos e cloretos de ácido são o método mais frequentemente usado na síntese de ésteres. Estes compostos reagem com um álcool, na presença de base, dando origem ao éster correspondente. O mecanismo geral é apresentado na figura 2.12. O álcool é um nucleófilo que ataca o carbonilo que é o centro electrofílico. A base remove o protão do álcool. No caso dos anidridos o grupo de saída é o carboxilato enquanto que no caso dos cloretos de ácido dá-se a eliminação do cloreto, formando assim o éster (Clayden et al., 2006).

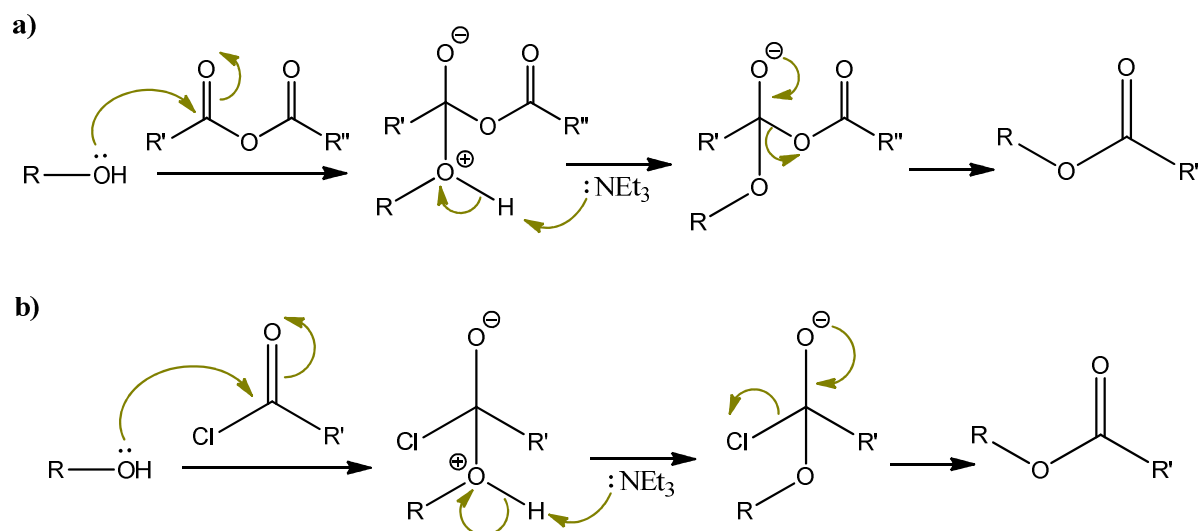


Figura 2. 12 – Mecanismo geral de esterificação de álcoois com a) anidridos e b) cloretos de ácido (Clayden et al., 2006).

No caso da reacção da sacarose com o anidrido bromomaleico esperava-se obter o produto da figura 2.13.

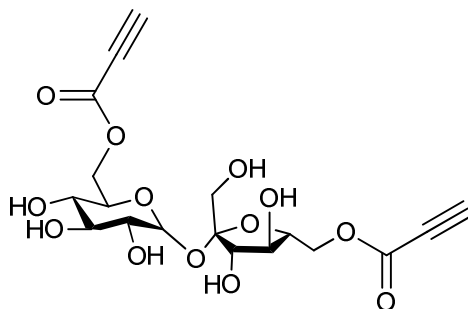


Figura 2. 13 – Estrutura do produto **17a** esperado.

Este produto é expectável devido ao ataque ao carbonilo, consequente descarboxilação que é entropicamente favorável e saída do bromo que é um bom grupo de saída. A proposta de mecanismo é ilustrada no seguinte esquema (fig. 2.14):

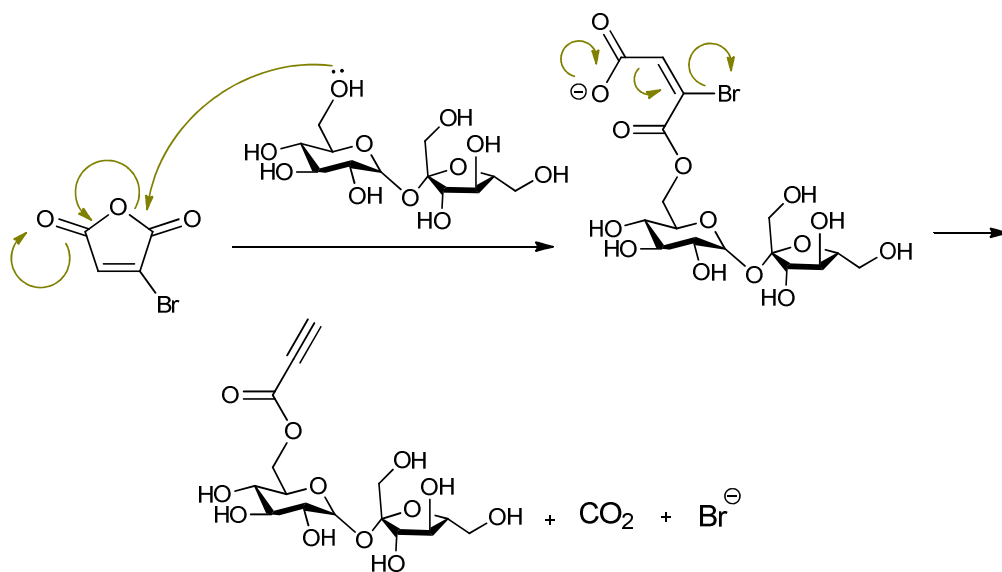


Figura 2. 14 – Proposta de mecanismo de esterificação da sacarose **7** com o anidrido bromomaleico **16a**. Apenas é representada a esterificação de OH-6. Os passos de deslocalização electrónica dos carbonílos são omitidos para clarificação mecanística.

Não tendo obtido resultados promissores com os anidridos (tabela 2.1), tentou-se esterificar a sacarose com os cloretos de ácido. Os cloretos de ácido são mais reactivos do que os anidridos uma vez que o ião cloreto é melhor grupo de saída do que o ião carboxilato ($pK_a = -7$ e ~ 5 respectivamente), no entanto os resultados também foram infrutíferos à excepção do caso da esterificação da sacarose com o cloreto de sebacoílo em Pyr.

Primeiramente ir-se-á analisar os resultados negativos. A hidrólise dos anidridos e dos cloretos de ácido ocorre na presença de água, uma vez que esta ataca o carbonilo e formam-se os ácidos correspondentes. A esterificação é reversível uma vez que a água também pode atacar o éster protonado. Como a esterificação é um equilíbrio, são necessários dois cuidados reaccionais: condições de reacção anidras e um excesso do álcool ou do cloreto de ácido / anidrido (Clayden et al., 2006).

No caso apresentado pretende-se que o álcool (açúcar) seja o composto limitante e por isso deve ser o reagente electrofílico presente em excesso. Nas condições reaccionais efectuadas adicionou-se o reagente **16a-f** em excesso, mas de forma a obter a di-esterificação (2 equivalentes).

Observando-se a entrada 8 da tabela 2.1 verifica-se que ocorreu reacção. De facto a esterificação da sacarose com cloreto de sebacoílo foi seguida por c.c.f. e observou-se a formação de um composto menos polar do que a sacarose. Sabendo da dificuldade em purificar compostos muito polares por c.c., adicionou-se anidrido acético para proteger os hidroxilos livres na molécula de açúcar. Finda a reacção adicionou-se diclorometano e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico até neutralizar a piridina e procedeu-se a uma lavagem

com carbonato de sódio para eliminar resíduos de anidrido acético. Secou-se a fase orgânica e aquando da evaporação do solvente formou-se uma película. Como a película não se dissolveu em diclorometano (sob agitação durante 3 dias), a suspensão foi filtrada e analisou-se o sólido por análise elementar (tabela 2.2).

Tabela 2. 2 – Resultados da análise elementar efectuada ao produto da reacção da sacarose com o cloreto de sebacoílo.

	Análise elementar			
	C	N	H	Cl
Calculado	51,41	---	7,01	9,48
Determinado	44,23	1,05	7,06	---

Os valores calculados para a análise elementar representados na tabela correspondem ao produto da di-esterificação da sacarose (figura 2.15).

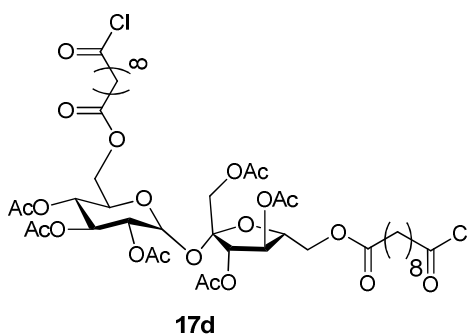


Figura 2. 15 – Di-éster esperado na reacção da sacarose com o cloreto de sebacoílo.

Pode-se observar duas particularidades nos resultados da análise elementar: o produto contém azoto, mas não possui cloro. Resíduos de Et₃N ou Pyr explicam a presença de azoto e pode explicar parcialmente a discrepância entre os valores obtidos e calculados. A ausência de cloro é facilmente explicada: como o cloreto de sebacoílo possui dois centros electrofilicos, ambos reagiram, unindo-se a duas unidades de sacarose (figura.2.16). Como o cloreto de sebacoílo contém 8 metilenos entre os carbonilos, pode criar uma ponte suficientemente grande entre duas unidades de açúcar.

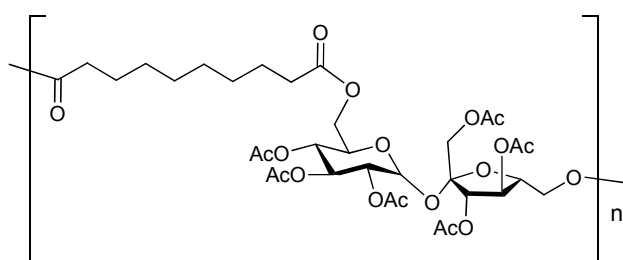


Figura 2. 16 – Possível produto da reacção entre sacarose **7** e cloreto de sebacoílo **16d**.

Devido às dificuldades de esterificação com os cloretos de ácido, com os anidridos e devido à dificuldade de caracterizar o polímero obtido, decidiu-se continuar a tentar obter uma biblioteca de compostos quelantes derivados da sacarose, fazendo-a reagir com cloroformatos e um cianato tal como descrito nas duas secções seguintes.

II.4.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato usando cloroformatos

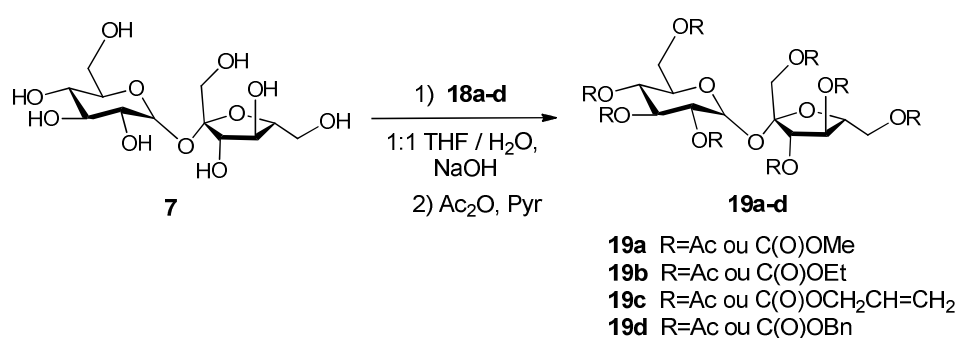


Figura 2. 17 – Esquema geral da reacção da sacarose **7** com os cloroformatos **18a-d** (figura 2.18).

Pensando-se que a reacção da sacarose com os cloroformatos **18a-d** (figura 2.18) fosse parecida à esterificação em termos de selectividade para as posições OH-6>OH-6'>OH-1' seguiu-se o procedimento descrito por Wernicke e colaboradores (Wernicke et al., 1998), para a síntese de carbonatos da sacarose em meio aquoso.

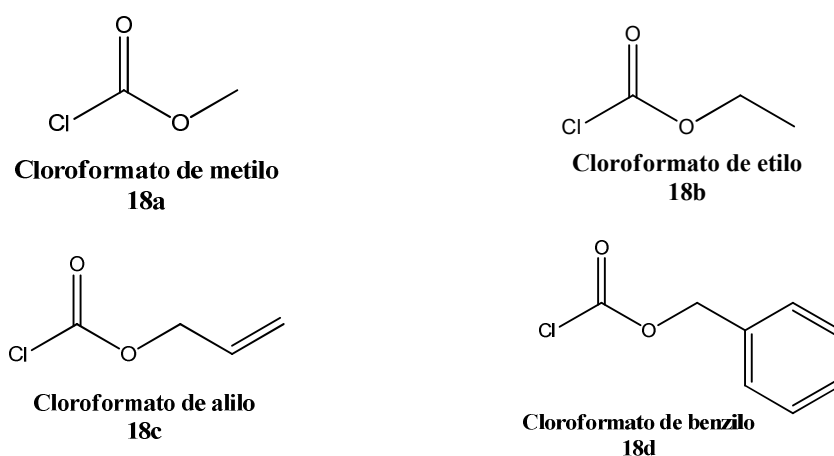


Figura 2. 18 – Cloroformatos usados para a síntese de carbonatos da sacarose.

O mecanismo geral está representado na figura 2.19 em que se pode observar a similaridade com o mecanismo da esterificação por cloretos de ácido e anidridos. O álcool, sendo nucleofílico, ataca o carbonilo que é muito electrodéficiente. A base, hidróxido de sódio neste caso, remove o protão e de seguida dá-se a regeneração do carbonilo e a expulsão do ião cloreto, formando assim o produto pretendido: os carbonatos (Wernicke et al., 1998).

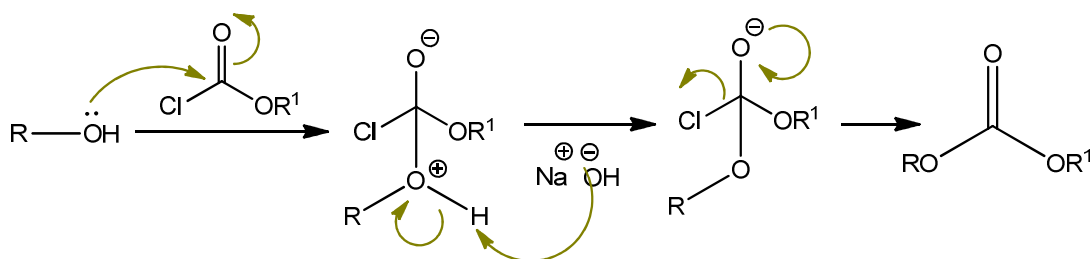


Figura 2. 19 – Mecanismo geral da formação dos carbonatos a partir de um álcool e de um cloroformato.

Os resultados das reacções efectuadas são apresentadas na tabela 2.3.

Tabela 2. 3 – Resultados da reacção da sacarose **7** com os cloroformatos **18a-d**.

RESULTADOS				
Entrada	18	t. amb. ^a	t. amb. ^b	MW ^c (300 W)
1	a	60 min. Polisubstituição.	8 min. Polisubstituição.	5 min. Polisubstituição.
2	b	60 min. Polisubstituição.	10 min. Polisubstituição.	15 min. Polisubstituição.
3	c	60 min. Polisubstituição.	10 min. Polisubstituição.	5 min. Polisubstituição.
4	d	65 min. Polisubstituição.	5 min. Polisubstituição.	5 min. Polisubstituição.

^a As reacções foram realizadas seguindo-se o procedimento descrito por Wernicke e colaboradores. ^b No início da reacção adicionaram-se 20 equivalentes de hidróxido de sódio. ^c Adicionaram-se 20 equivalentes de hidróxido de sódio moído; 300 W, 30°C.

Inicialmente seguiu-se o procedimento descrito por Wernick e colaboradores: a uma solução de 1:1 de THF e H₂O acertou-se o pH para 10 com solução 1M de hidróxido de sódio (NaOH). A reacção ficou sob agitação e acertou-se o pH para 10 sempre que necessário adicionando uma solução básica. No entanto, pretendia-se estudar as reacções sob irradiação de microondas, e comparar os resultados com os do método convencional, pelo que se alterou

o procedimento experimental: adicionaram-se no início da reacção 20 equivalentes de hidróxido de sódio. Esta simples alteração no procedimento experimental não fez diferença nos produtos obtidos, mas reduziu drasticamente os tempos de reacção, como se pode observar na tabela 2.3.

Em todas as reacções obteve-se a poli-substituição da sacarose. Por c.c.f. (5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O) observou-se a formação de vários produtos menos polares do que a sacarose, mas todos com polaridades semelhantes. Perante a dificuldade em encontrar um sistema de purificação eficiente optou-se por acetilar os hidroxilos livres dos vários derivados (mistura bruta), adicionando anidrido acético em Pyr. Observou-se a formação de uma única mancha por c.c.f. (1:2 Hex / AcOEt), apesar de estarem presentes vários derivados da sacarose octa-substituída.

De forma a se confirmarem as suspeitas anteriores isolou-se a banda cromatográfica obtida e correspondente à mistura dos vários derivados e analisou-se por ¹H-RMN (CDCl₃). Obtiveram-se espectros pouco definidos, isto é, com bandas de sinais em vez de sinais finos e definidos. O espectro dos poli-derivados da reacção da sacarose com o cloroformato de metilo é apresentado na figura 2.20.

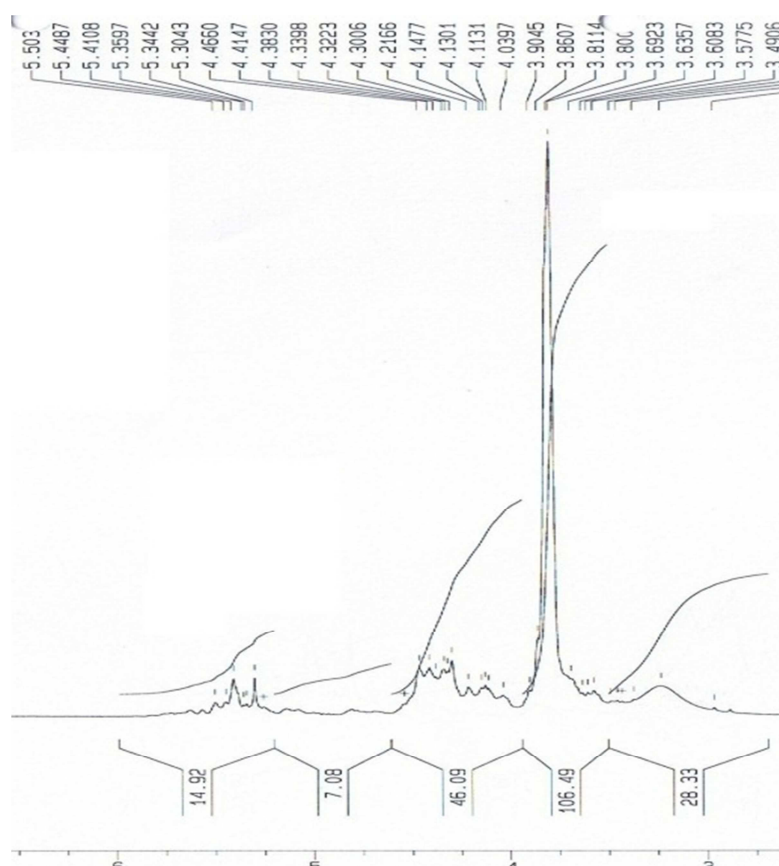


Figura 2. 20 – Secção do espectro de ¹H-RMN (CDCl₃) do produto da derivatização da sacarose com cloroformato de metilo.

No espectro da figura 2.20 observa-se que a aproximadamente 5,5 ppm estão presentes, em princípio, vários prótons anoméricos. Os sinais mais baixos entre 3 e 4,5 ppm devem ser os sinais dos anéis da sacarose, que estão mal definidos. O sinal alto e pouco definido a ~4,8 ppm deve pertencer aos grupos metilos das cadeias substituintes.

Os cloroformatos são bastante usados em síntese orgânica uma vez que, ao reagirem com aminas ou álcoois dão origem a carbamatos e carbonatos respectivamente. O meio da reacção é geralmente um solvente orgânico excepto para as aminas que são suficientemente nucleofílicas para reagir mais depressa do que a água. A adição de um co-solvente à água torna essas reacções possíveis, bem como direcciona um processo químico para a via menos sensível ao efeito hidrofóbico, quando são possíveis várias vias. Neste trabalho a poli-substituição é, mesmo assim, limitada pois a adição dos cloroformatos aos monocarbonatos inicialmente formados é desfavorecida na mistura de solventes em comparação com a reacção em água.

Apesar de bastante promissoras devido à utilização de água como co-solvente, as derivatizações da sacarose com cloroformatos não são as reacções ideais para obter compostos quelantes puros uma vez que não há selectividade e obtêm-se misturas de compostos. Contudo, a reacção pode ser viável para uso industrial em grande escala onde a presença de vários regioisómeros não afecte o produto final.

Decidiu-se calcular a eficiência atómica deste processo, uma vez que parece estar bastante concordante com os princípios da química verde. Considerando-se a monosubstituição obtiveram-se os seguintes valores de economia atómica: 84,1% para a reacção com o cloroformato de metilo, 84,5% para o etilo, 84,9% para o alilo e 86,2% para o benzilo. A economia atómica é boa, perdendo-se eficiência atómica com o uso do hidróxido de sódio. As reacções de formação de carbonatos da sacarose pode ser considerada como sustentável.

Na mesma altura temporal destas experimentações fez-se reagir a sacarose com o etilisocianato. Os resultados são apresentados na próxima secção.

II.4.3. Derivatização da sacarose com o grupo carbamato usando etilisocianato

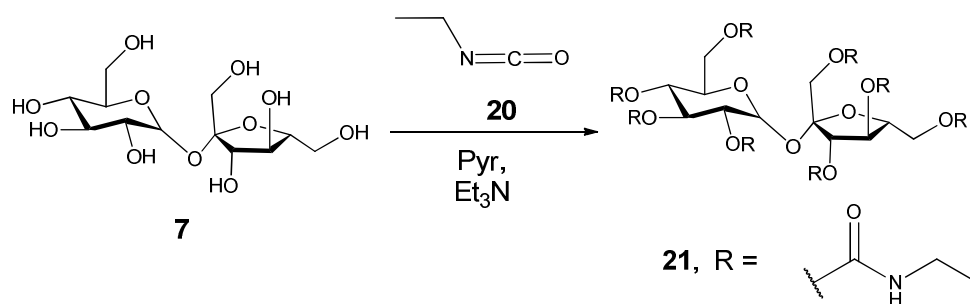


Figura 2. 21 – Síntese da 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, **21**.

Constatou-se que o etilisocianato **20** não reagiu com a sacarose quer usando a água como solvente quer como co-solvente [1:1 THF / H₂O, (Queneau, Pinel, & Scherrmann, 2011)].

A reacção da sacarose, **7**, com o etilisocianato **20** em Pyr e Et₃N à temperatura ambiente e sob a irradiação de microondas, deu origem ao composto 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, **21** (tabela 2.4) (Christian, Fitremann, Bouchu, & Queneau, 2004).

Um possível mecanismo da formação do carbamato (também denominado uretano) é apresentado na figura 2.22. O álcool ataca o carbono electrodéficiente do isocianato e os electrões da dupla movem-se no sentido do átomo de oxigénio que é mais electronegativo do que o azoto. O carbonilo tem tendência a regenerar-se por isso forma-se novamente a dupla e os electrões da a dupla C=N captam um protão do meio, formando assim o carbamato.

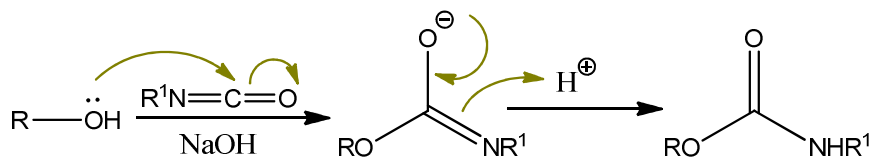


Figura 2. 22 – Mecanismo geral da formação do carbamato a partir de um álcool e de um isocianato (Clayden et al., 2006).

Tabela 2. 4 – Resultados obtidos para a síntese do carbamato derivado da sacarose, **21**.

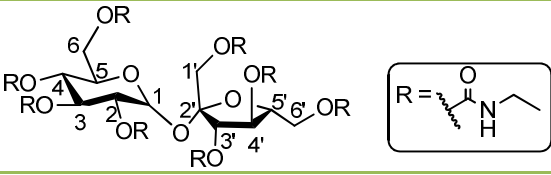
	RESULTADOS	
	t. amb.	MW (300 W, 105°C)
Tempo de reacção	28h	15 min
Rendimento	89%	69%

Tanto a reacção à temperatura ambiente como por irradiação de microondas deram origem ao mesmo produto: sacarose octa-carbamada (**21**). Pela análise dos resultados apresentados na tabela 2.4 verifica-se que o método por irradiação de microondas diminuiu o

tempo de reacção de 28 h para 15 min em comparação com o método convencional. No entanto, a reacção não é completa (c.c.f., 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O) e o rendimento é menor (69% de octa-carbamato). O rendimento da reacção à temperatura ambiente é bastante aceitável (89%).

A caracterização do composto obtido (**21**) foi efectuada recorrendo-se a análises espectroscópicas de infravermelho (IV) e de RMN [¹H, ¹³C e técnicas bidimensionais relacionadas: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* (DEPT), *Correlation Spectroscopy* (COSY), *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence* (HMQC) e *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (HMBC) em CDCl₃] e os resultados são apresentados na tabela 2.5.

Tabela 2. 5 – Caracterização espectroscópica do octa-etilisocarbamato derivado da sacarose, **21**

21	
Estrutura	
IV $\nu_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)	3334 (m, estiramento N-H) 2975, 2935 (fr, estiramento C-H) 1708 (f, estiramento C=O) 1533 (f, estiramento N-H) 1452, 1381, 1359 (fr, estiramento C-H) 1250 (f, estiramento assimétrico N-CO-O) 969 (m, estiramento simétrico N-CO-O)
¹H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	6,25 (1H, s, N-H) 6,10 (1H, s, N-H) 5,80 (2H, s, N-H) 5,62 (1H, s, H-1) 5,53 (2H, s, CH _{sac}) 5,32 – 5,27 (1H, m, H-3) 5,09 (1H, s, N-H) 4,93 – 4,91 (2H, m, N-H) 4,84 (1H, s, N-H) 4,72 (1H, t, <i>J</i> = 9,78 Hz, H-4) 4,65 (1H, d, <i>J</i> = 7,7 Hz, H-2) 4,40 – 4,23 (5H, m, H-5 e 4xCH _{2sac}) 4,09 (2H, m, 1xCH _{sac} e 1xCH _{2sac}) 3,93 (1H, t, <i>J</i> = 10,4 Hz, CH _{2sac}) 3,19 – 3,17 (16H, m, CH ₂) 1,18 – 1,07 (24H, m, CH ₃)

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm)	156,5, 156,4, 155,7, 155,0, 154,9, 154,6 (C=O) 102,6 (C-2') 91,0 (C-1) 78,2, 77,3, 75,6 (C-3', C-4', C-5') 71,4 (C-2) 70,8 (C-3) 69,8 (C-4) 68,3 (C-5) 63,4; 63,3; 62,6 (C-1', C-6, C-6') 36,0 – 35,8 (CH ₂) 16,2 – 14,1 (CH ₃)
--	---

No espectro de infravermelho (IV) do produto **21** apresentou-se uma banda média a 3334 e uma fraca a 1533 cm⁻¹ relativas à frequência de vibração do estiramento da ligação N-H; uma banda correspondente à forte absorção do estiramento da ligação C=O dos grupos carbamatos introduzidos a 1708 cm⁻¹; apresentou também bandas correspondentes a vibrações dos estiramentos assimétrico e simétrico de N-CO-O a 1250 e 969 cm⁻¹ respectivamente.

No espectro de próton (figura 2.23, CDCl₃) foram identificados os sinais N-H dos grupos carbamatos entre 6,25 e 4,84 ppm. O sinal do próton anomérico, H-1, encontra-se a 5,62 ppm, num sinal com multiplicidade de singuleto pela definição insuficiente do espectro. Os restantes prótons do esqueleto da sacarose encontram-se entre 5,53 e 3,93 ppm. Os sinais do metileno e do metilo do substituinte encontram-se na zona dos 3 e 1 ppm respectivamente.

Pela observação do espectro de carbono (figura 2.24) podem-se identificar os carbonos carbonílicos do carbamato entre 157 e 154 ppm. O C-2' apresenta um desvio característico devido a ser o único carbono quaternário do esqueleto da sacarose, e encontra-se a 102,6 ppm. O carbono anomérico, C-1, encontra-se a 91,0 ppm e os restantes prótons do núcleo da sacarose entre 78 e 62 ppm. Os carbonos do substituinte encontram-se a aproximadamente 36 ppm para os carbonos dos metilenos e a 15 ppm para os metilos.

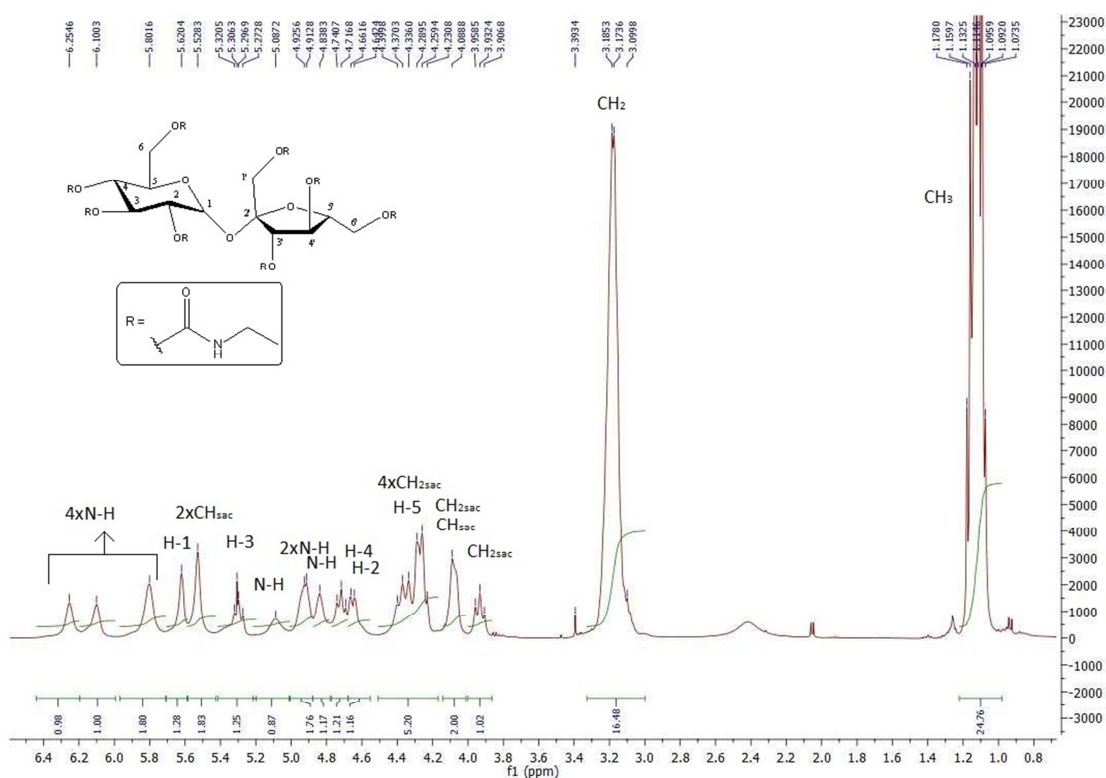


Figura 2. 23 – Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, **21**.

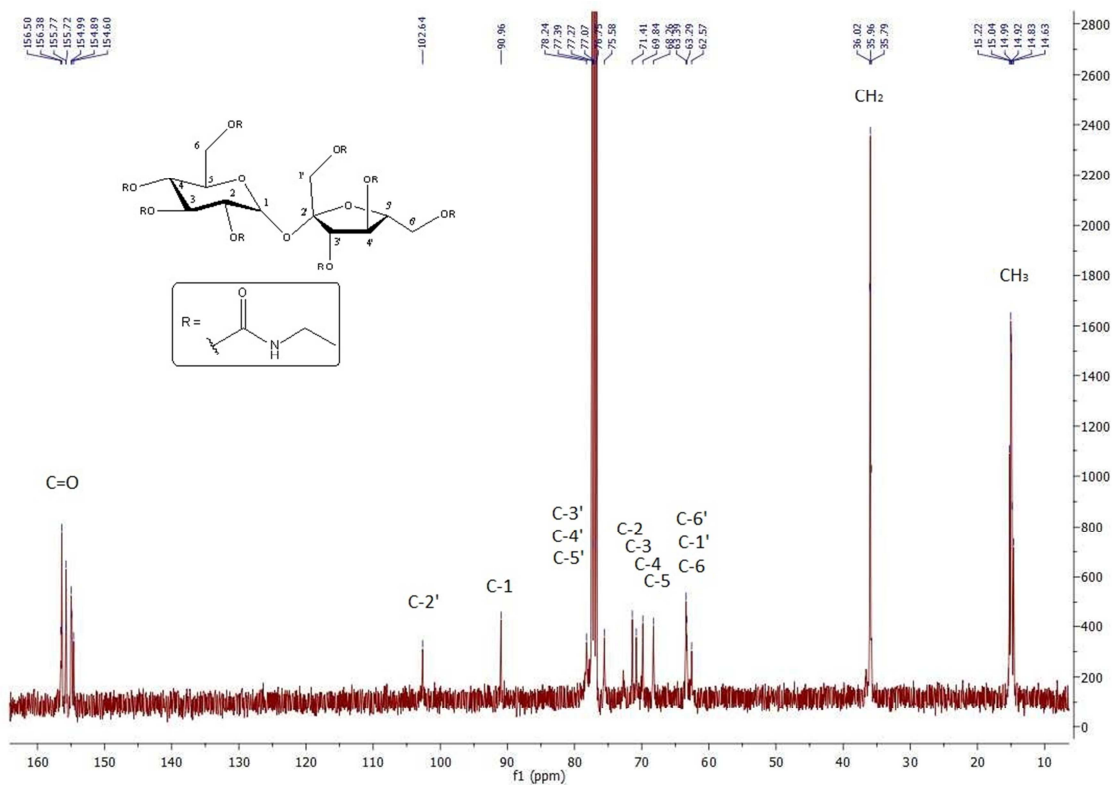


Figura 2. 24 – Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, **21**.

Em relação à sustentabilidade da reacção, foi efectuado o cálculo da eficiência atómica, tendo-se obtido o seguinte valor:

$$Ea = 100\%$$

A reacção de substituição da glucopirranose por etilenodiamina é, portanto, sustentável e pode-se considerar um processo verde.

A metodologia sob irradiação de microondas deve ser optimizada (por exemplo alterando a potência e/ou a temperatura) de forma a se conseguirem obter rendimentos iguais ou superiores ao que se obteve pelo método convencional. A redução do tempo reaccional de 28 h para 15 min é uma grande vantagem deste processo.

O poder quelante do produto obtido deverá ser estudado, bem como a sua biodegradabilidade e biocompatibilidade, de forma a determinar a sua potencialidade como glicoligando.

II.4.4. Estudo da reactividade da sacarose com ácidos pelo método de Mitsunobu

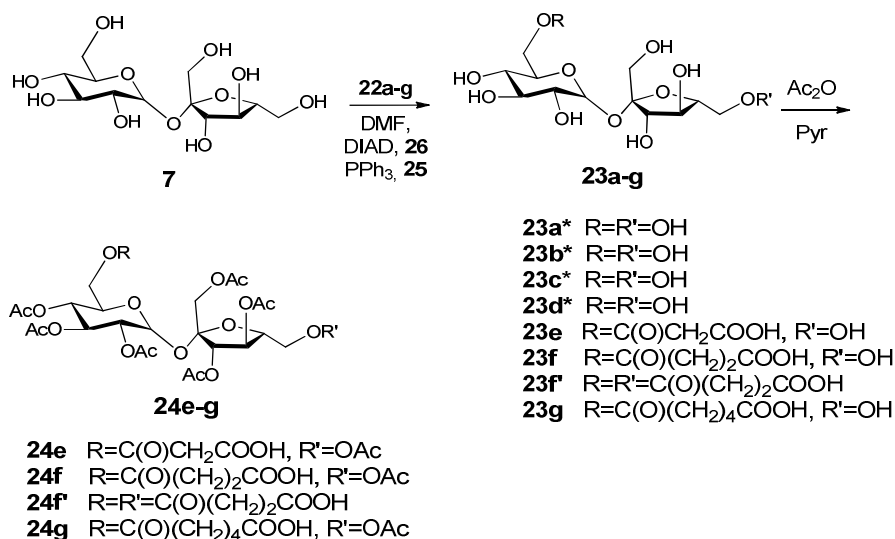


Figura 2. 25 – Síntese de derivados da sacarose, **7**, a partir dos ácidos **22a-g** (fig. 2.26). Os ésteres resultantes foram sujeitos à acetilação das posições livres e obteve-se **24e-g**. * Não houve reacção.

Os poli-ácidos são compostos que possuem vários grupos ácido carboxílico na sua estrutura. Se um deles se ligar à sacarose por esterificação, o(s) outro(s) fica(m) livre(s) para poder quelar os metais. Obtêm-se assim derivados da sacarose altamente funcionalizados.

Perante alguns dos insucessos anteriormente referidos optou-se por explorar a metodologia de esterificação pela reacção de Mitsunobu seguindo-se o procedimento de esterificação da sacarose com ácidos descrito por Barros e colaboradores (M.T. Barros et al., 2011). Uma vantagem deste método é que confere uma excelente selectividade para grupos hidroxilo primários *versus* secundários, como no caso da sacarose em que se substituem apenas as posições 6 e 6'. Esta metodologia evita a utilização de grupos protectores eliminando, portanto, vários passos experimentais, em comparação com a protecção/desprotecção selectiva dos grupos primários. Assim, apesar do rendimento desta reacção não ser muito elevado, compensa pelo facto de diminuir o número de passos e correspondentes processos de purificação.

Os ácidos que foram utilizados são indicados na figura seguinte (2.26).

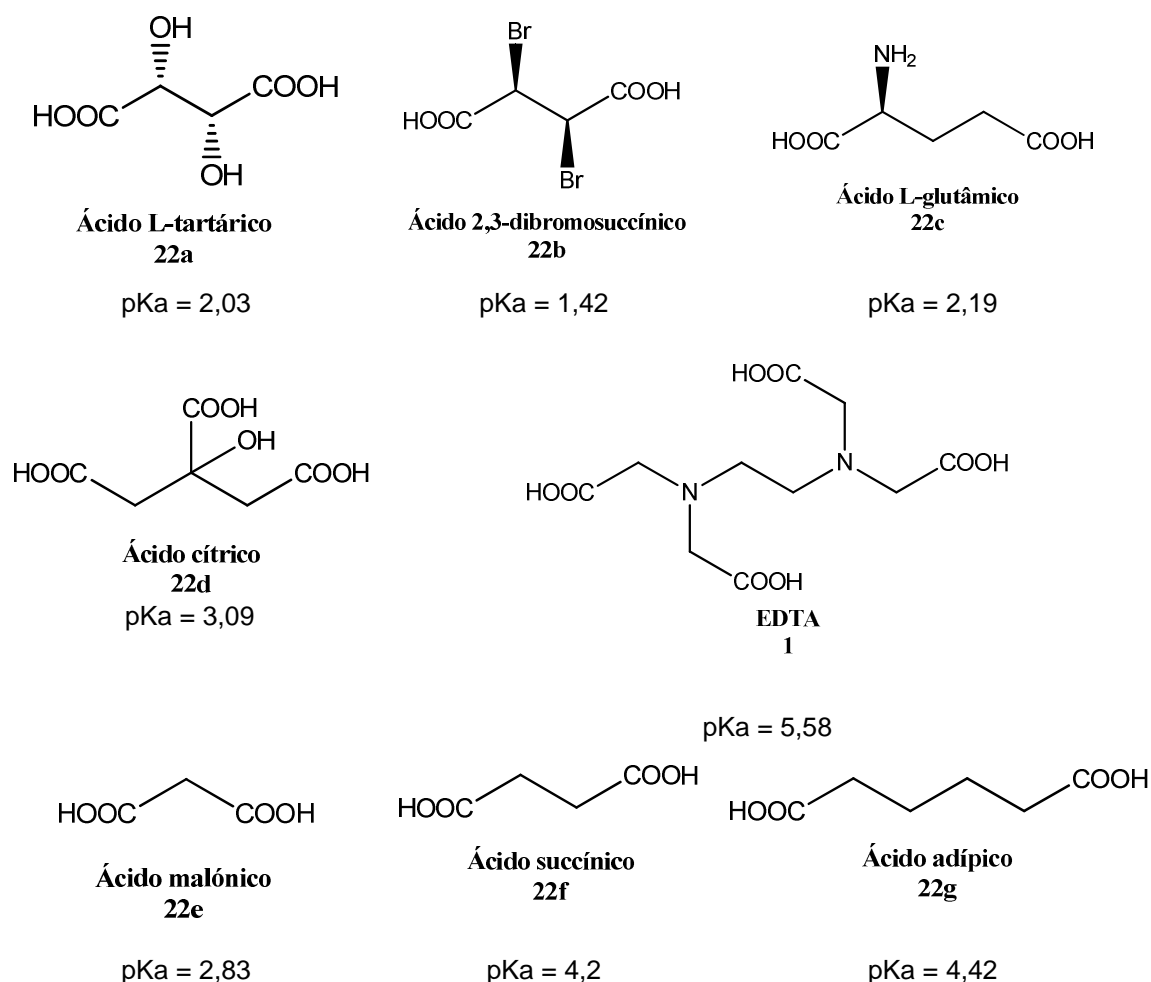


Figura 2. 26 – Estruturas e valores de pKa dos ácidos, **22a-g**, bem como a a estrutura do EDTA, **1**, usados na esterificação da sacarose.

A reacção de Mitsunobu é uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). O mecanismo da reacção é apresentado a seguir (figura 2.27). Primeiramente ocorre uma adição da

trifenilfosfina, **25**, à fraca ligação π N=N do di-isopropilazodicarboxilato (DIAD, **26**) dando origem a um anião estabilizado por um dos grupos éster. Este anião formado é suficientemente básico para remover o protão do álcool. Como o oxigénio e o fósforo têm uma grande afinidade, o ião alcóxido ataca a carga positiva do átomo de fósforo dando origem a um segundo anião estabilizado pelo éster, como anteriormente. O anião formado retira um protão do ácido carboxílico, formando o ião carboxilato que é agora um bom nucleófilo que ataca o carbono do derivado de fósforo e liberta-se o óxido de fosfina numa reacção S_N2 . A força motriz da reacção é a quebra da fraca ligação π N=N e a subsequente formação de duas ligações N-H e uma P=O.

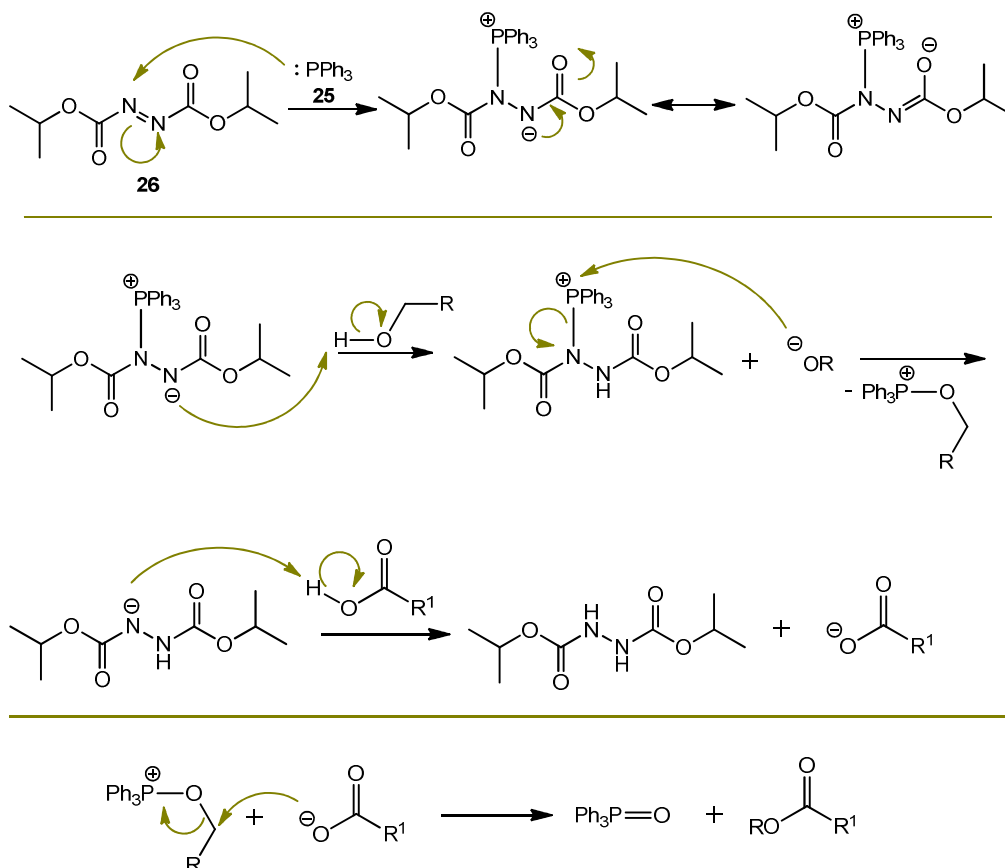


Figura 2. 27 – Mecanismo da reacção de Mitsunobu (Clayden et al., 2006).

As reacções de Mitsunobu são muitas vezes usadas para substituir grupos OH por outros grupos com inversão de configuração. Neste caso as substituições ocorrem em C-6 e C-6' que são carbonos aquirais e, portanto, esta inversão não é relevante.

O procedimento consiste em dissolver o ácido e a trifenilfosfina numa solução de sacarose em DMF. A mistura reaccional é arrefecida em banho de gelo e adiciona-se lentamente o DIAD, mantendo sempre a reacção sob atmosfera inerte.

De todos os ácidos utilizados apenas o EDTA não se dissolveu em DMF. A mistura foi aquecida tentando assim a sua solubilização, no entanto tal não aconteceu. Decidiu-se, mesmo assim, experimentar a reacção sob irradiação de microondas.

A tabela 2.6 mostra os resultados obtidos para a reacção da sacarose com os ácidos, à temperatura ambiente e sob a irradiação de microondas.

Tabela 2. 6 – Resultados obtidos das reacções de Mitsunobu efectuadas com a sacarose, **7**, e os ácidos **22a-g** e **1** para a obtenção de 6-O-ésteres e 6,6'-O-diésteres.

Entrada	Ácido	RESULTADOS			
		t. amb.		MW	
		Reacção Mitsunobu	Acetilação	Reacção Mitsunobu (300 W)	Acetilação (300 W)
1	22a	7 dias ^a Não reagiu	---	145°C, 20 min Não reagiu	---
2	22b	7 dias ^a Não reagiu	---	145°C, 25 min Não reagiu	---
3	22c	----	---	145°C, 20 min Não reagiu	---
4	22d	7 dias ^a Não reagiu	---	145°C, 35 min Não reagiu	---
5	22e	7 dias ^b Reagiu	24h Reagiu ^c	145°C, 10 min Reagiu	30°C, 5 min Reagiu ^c
6	22f	5 dias Reagiu	24h 8,6% (mono-) + 20,4% (di-)	105°C, 10 min Reagiu	30°C, 5 min 2,9% (mono-)
7	22g	5 dias Reagiu	24h 2,5%	105°C, 20 min Reagiu	30°C, 5 min Reagiu ^c
8	1	---	---	145°C, 20 min Não reagiu ^d	---

^a Após o tempo apresentado colocou-se sob refluxo durante 4-5 horas. ^b Após o tempo apresentado colocou-se sob refluxo durante 2 horas. ^c O isolamento do produto foi infrutífera ^d O EDTA não se dissolveu em DMF.

Dos oito ácido utilizados apenas 3 deram resultados positivos (entradas 5, 6 e 7 na tabela 2.6). Primeiramente ir-se-á fazer uma análise dos resultados negativos e só depois uma

análise dos resultados positivos. A caracterização dos compostos obtidos está descrita na tabela 2.7.

Sabendo que quanto maior a estabilidade da base conjugada mais forte é o ácido, veja-se a figura 2.26 onde são apresentados os valores de pKa de todos os ácidos usados. Os ácidos com menor valor de pKa ($< 2,5$), e portanto os mais acídicos, foram os que não reagiram, à excepção do ácido cítrico (entrada 4) que tem um valor de pKa = 3,09 e do EDTA (entrada 8) cujo valor de pKa é 5,58. A acidez dos ácidos pode ser a causa da sua não reactividade nas condições reaccionais efectuadas. Sendo a sua base conjugada muito estável nas condições reaccionais utilizadas, não há o ataque ao carbono electrofílico do derivado de fósforo, pelo que a reacção não ocorre.

O EDTA não se dissolveu no DMF à temperatura ambiente, pelo que se experimentou a sua dissolução a quente e também sob irradiação de microondas, mostrando-se ambos os métodos ineficazes. Lamentavelmente constatou-se que o EDTA não reagiu, o que pode resultar do problema de solubilidade. Como a sacarose é um composto natural e biodegradável poderia tornar o seu derivado com o EDTA também biodegradável, ultrapassando-se os problemas ecológicos associados a este ácido, anteriormente referidos. Também teria sido interessante estudar o poder quelante deste novo composto e verificar se seria maior, menor ou igual que o do próprio EDTA. Futuramente poder-se-á descobrir um solvente no qual ambos os compostos (**7** e **1**) sejam solúveis e no qual seja possível fazer essa reacção ou encontrar condições para conseguir a esterificação no meio aquoso.

O ácido cítrico é um agente quelante que forma complexos bi-, tri- e multidentados, dependendo do ião metálico (Bassi, Prasher, & Simpson, 2000). Um potencial derivado da sacarose e do ácido cítrico poderia apresentar um maior poder quelante do que o próprio ácido cítrico e, sendo a sacarose e o ácido cítrico dois compostos biodegradáveis e biocompatíveis, o produto obtido teria grande probabilidade de apresentar estas características. No entanto, o ácido cítrico não reagiu com a sacarose e apresenta um valor de pKa = 3,09 que está entre os valores dos ácidos que reagiram. De facto o ácido cítrico é um tri-ácido em que dois dos grupos carboxílicos são primários e semelhantes. Grupos electroatractores ajudam a estabilizar a base conjugada. A electroatração é o resultado da polarização da ligação σ devido ao efeito indutivo. Assim, espera-se que o ácido carboxílico terciário seja ligeiramente mais ácido do que os dois primários. Admite-se que, uma vez que esse grupo é mais impedido estereoquimicamente a reacção não tenha ocorrido, como se pode observar pelos resultados negativos obtidos.

Veja-se a entrada 5 da tabela 2.6 respeitante à derivatização da sacarose com o ácido malónico (**22e**). Como o produto não foi isolado pelo método convencional nem sob irradiação de microondas não é possível fazer-se a comparação quantitativa, mas somente a qualitativa. Os dois passos de reacção para obter a sacarose mono-substituída na posição 6 e protegida por acetilos nas restantes posições, **24e**, pela temperatura ambiente demorou 8 dias, os primeiros 7 para derivatizar, numa reacção incompleta, a sacarose. De facto a reacção de

Mitsunobu à temperatura ambiente e sem o uso de catalisador é muito lenta comparativamente com o método sob irradiação de microondas, que em apenas 10 minutos se conseguem obter os mesmos resultados. A reacção de acetilação sob irradiação de microondas completa-se em apenas 5 minutos em oposição ao método convencional (temperatura ambiente) que demorou 24h. Tanto o produto desprotegido, **23e**, como o acetilado, **24e**, são de difícil purificação devido à sua proximidade de polaridade com a sacarose e com a sacarose octa-acetilada respectivamente.

A reacção da sacarose com o ácido succínico (tabela 2.6, entrada 6) pelo método tradicional demorou 5 dias e foi incompleta. Após 24h, a acetilação da mistura reaccional deu origem a 8,6% do produto mono-, **23f**, e 20,4% do produto di-substituído, **23f'**, com selectividade para a posição 6 em relação à 6'. A reacção sob irradiação de microondas mostrou-se selectiva para a posição 6 e obteve-se o produto mono-substituído em apenas 10 minutos sendo a reacção, no entanto, incompleta. A acetilação mostrou-se completa ao final de 5 minutos sob irradiação de microondas. O produto obtido foi isolado com um rendimento de 2,9%. Tanto no método convencional como no método sob irradiação de microondas os rendimentos são muito baixos, sendo necessário otimizar ambos os métodos de forma a obter maiores rendimentos. No objectivo específico deste trabalho, nomeadamente sintetizar compostos com o maior poder quelante possível, o método convencional torna-se preferível devido à síntese do produto di-substituído.

No caso de se pretender sintetizar o mono-derivado **23f**, deve-se optar pela sua síntese sob irradiação de microondas, uma vez que este método é selectivo para esse produto e mais rápido.

Em relação à derivatização da sacarose, **7**, com o ácido adípico, **22g** (tabela 2.6 entrada 7) à temperatura ambiente a reacção foi, mais uma vez, incompleta e não se verificou evolução ao final de 5 dias. A mistura reaccional foi acetilada numa reacção completa durante 24h e obteve-se o produto **24g** num rendimento global de 2,5%. Sob irradiação de microondas, a reacção de derivatização da sacarose foi também incompleta e não mostrou evolução ao final de 20 minutos. A acetilação foi completa e finalizou ao fim de 5 minutos. O produto obtido foi sujeito a purificação por c.c., no entanto não se conseguiu purificar. Ambos os métodos dão origem ao produto monosubstituído **24g**, sendo o método por irradiação de microondas mais rápido. O rendimento da reacção pelo método convencional é extremamente baixo devendo-se, por isso, descobrir metodologias que optimizem estes valores.

Na tabela 2.7 são apresentadas as principais características espectroscópicas dos ésteres de sacarose obtidos e isolados (**24f**, **24f'**, **24g**). Os espectros de ^1H e ^{13}C -RMN do produto **24f** são apresentados mais à frente de forma a auxiliar a análise dos resultados (figuras 2.28 e 2.29).

Tabela 2. 7 – Principais características espectroscópicas dos ésteres de sacarose obtidos.

Composto	24f	24f'	24g
Estrutura			
IV $\nu_{\text{máx}} (\text{cm}^{-1})$	KBr 3380 (fr, COO-H) 2956, (fr, C-H) 1756, 1742 (f, C=O) 1379 (f, C-H ₂) 1256 (l, C-O) 1187 (fr, CO-O) 1169 (fr, O-C-C) 1033 (l, C-O) 940, 921, 897 (m, OC-OH e C-C)	NaCl 3465 (fr, COO-H) 2962 (fr, C-H) 1746 (f, C=O) 1370 (m, C-H ₂) 1225 (l,f, C-O) 1160 (m, CO-O e O-C-C) 1041 (m, estiramento C-O)	NaCl 2957 (fr, C-H) 1747 (f, C=O) 1371 (m, C-H ₂) 1224 (l,f, C-O) 1039 (m, CO-O e O-C-C)
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	5,64 (1H, d, $J = 3,6$ Hz, H-1) 5,45 (1H, t, $J = 9,9$ Hz, H-3) 5,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, H-3') 5,09 (1H, q, $J = 4,3$ Hz, H-4') 4,84 (1H, t, $J = 12$, H-4) 4,71 (1H, dd, $J = 10,4$, e 3,6 Hz, H-2) 4,54 (1H, dd, $J = 4,45$ e 8 Hz, H-6' _A) 4,45 – 4,30 (3H, m, H-1' e H-6 _A) 4,20 (1H, t, $J = 8,6$ Hz, H-5) 4,16 – 4,01 (2H, m, H-5' e H-6' _B) 4,02 – 3,91 (1H, m, H-6 _B) 2,82 – 2,46 (4H, m, CH ₂) 2,23 (3H, s, CH ₃) 2,12 (3H, s, CH ₃) 2,09 (3H, s, CH ₃) 2,09 (3H, s, CH ₃) 2,07 (3H, s, CH ₃) 2,03 (3H, s, CH ₃) 2,01 (3H, s, CH ₃)	5,68 (1H, s, H-1) 5,45 – 5,41 (2H, m, H-3 e H-3') 5,13 – 5,04 (1H, m, H-4') 4,88 – 4,86 (1H, m, H-4) 4,37 – 4,09 (9H, m, H-2, 2xH-6, 2xH-6', 2xH-1, H-5, H-5') 2,84 – 2,44 (8H, m, CH ₂) 2,26 – 1,90 (18H, m, CH ₃)	5,69 (1H, d, $J = 3,7$ Hz, H-1) 5,49 – 5,40 (2H, m, H-3, H-3') 5,36 (1H, t, $J = 5,6$ Hz, H-4') 5,08 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4) 4,87 (1H, dd, $J = 10,4$, 3,7 Hz, H-2) 4,38 – 4,10 (8H, m, H-5, H-6, H-1', H-5', H-6') 2,43 – 2,29 (4H, m, C(O)CH ₂) 2,17 (3H, s, CH ₃) 2,12 (6H, s, CH ₃) 2,11 (3H, s, CH ₃) 2,10 (3H, s, CH ₃) 2,04 (3H, s, CH ₃) 0,02 (3H, s CH ₃) 1,69 – 1,54 (4H, m, C(O)CH ₂ CH ₂);
¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	171,8 (C=O-6) 171,2, 170,8, 170,3, 170,2, 169,8, 169,8, 169,4 (C=O dos acetilos e do ácido) 104,8 (C-2') 90,7 (C-1) 80,1 (C-5') 76,7 (C-3')	175,5, 174,8 (O-C=O-6 e 6') 171,9 – 168,6 (C=O dos acetilos e dos ácidos) 104,0 (C-2') 89,8 (C-1) 78,9 (C-5') 76,9 (C-3') 75,7 (C-4')	173,1 (O-C=O) 172,9 (C=O ácido) 170,5, 170,2, 170,1, 170,1, 169,9, 169,7, 169,5 (C=O acetilos) 104,1 (C-2') 90,0 (C-1) 79,2 (C-5')

76,1 (C-4')	75,0 (C-2)	75,7 (C-3')
70,6 (C-2)	70,2 (C-5)	75,1 (C-4')
70,1 (C-5)	69,5 (C-4)	70,3 (C-2)
69,5 (C-4)	68,4 (C-3)	69,7 (C-3)
68,8 (C-3)	68,1 (C-6')	68,5 (C-5)
64,5 (C-6')	63,5 (C-6)	68,1 (C-4)
64,2 (C-6)	62,0 (C-1')	63,6, 62,8, 61,5 (C-6, C-6', C-1')
61,2 (C-1')	28,9 – 28,2 (CH ₂)	34,3, 33,5 (CH ₂)
29,8 (CH ₂)	20,9 – 20,5 (CH ₃).	24,4, 24,1 (CH ₂)
29,4 (CH ₂)		20,7, 20,7, 20,7, 20,7, 20,6,
21,1, 20,7, 20,7, 20,6, 20,5,		20,6, 20,6 (CH ₃).
20,5, 20,4 (CH ₃).		

Os produtos derivados da sacarose foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho. Verificou-se o aparecimento de uma banda de absorção relativamente fraca à frequência de vibração do estiramento da ligação O-H do grupo ácido entre 2962 e 2956 cm⁻¹; uma forte absorção resultante da frequência de vibração de estiramento do grupo carbonilo dos ésteres (grupos protectores e dos substituintes) a aproximadamente 1700 cm⁻¹ e pelas outras vibrações associadas aos ésteres formados, nomeadamente os alongamentos assimétricos CO-O (entre 1187 e 1039 cm⁻¹) e O-C-C (entre 1169 e 1039 cm⁻¹).

Os espectros de ¹H-RMN (CDCl₃) apresentam o sinal do protão anomérico entre 5,69 e 5,64 ppm, como um sinal de multiplicidade duplete, como esperado, à excepção de **24f'** cujo sinal aparece como um singuleto largo. Os restantes protões do esqueleto da sacarose encontram-se entre os 5,49 e os 3,91 ppm. Os sinais respeitantes aos metilos dos grupos acetilos encontram-se entre 2,26 e 1,90 ppm. Os grupos substituintes encontram-se entre 2,84 e 1,54 ppm dependendo do composto. Os sinais dos succinilo encontram-se entre 2,84 e 2,44 ppm como um multiplete, enquanto que os sinais do substituinte adipilo encontram-se entre 2,43 e 2,29 no caso dos metilenos α em relação ao carbonilo (C(O)CH₂) e entre 1,69 e 1,54 no caso dos metilenos “centrais”, isto é, β em relação aos carbonilos (C(O)CH₂CH₂). Estes protões não sofrem tanto o efeito de desblindagem do éster e do ácido encontrando-se, por isso, a campo mais alto.

Relativamente à análise por ¹³C-RMN (CDCl₃) verifica-se o aparecimento de carbonos quaternários entre 175,5 e 171,8 ppm correspondentes aos carbonilos dos ésteres substituintes, bem como o aparecimento dos carbonilos dos ésteres dos acetilos e do(s) grupo(s) ácido(s) entre 172,9 e 168,6 ppm. Os carbonos correspondentes ao esqueleto da sacarose encontram-se entre 104,7 e 61,2 ppm, não havendo diferenças significativas em relação ao material de partida, **7**. Os grupos substituintes succinilo e adipilo surgem nas gamas de valores 29,8 – 28,2 e 34,3 – 24,1 ppm respectivamente. Os sinais dos carbonos metílicos dos grupos acetilo ocorrem entre 21,1 e 20,4 ppm.

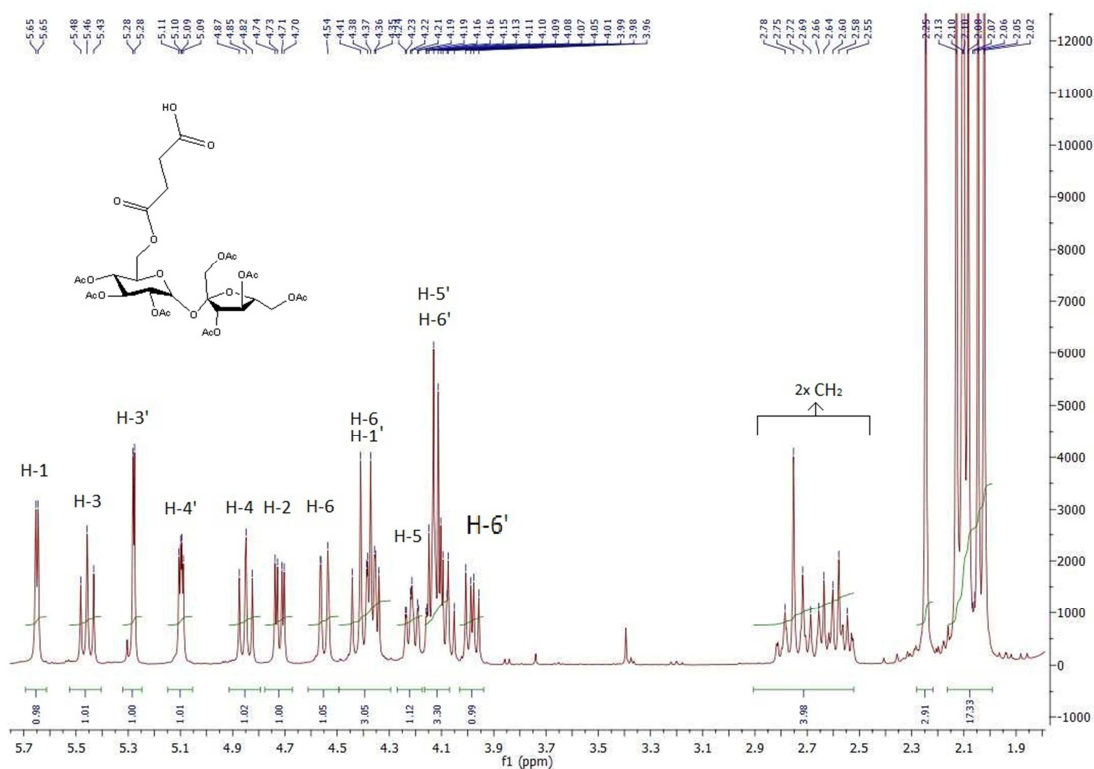


Figura 2. 28 – Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacrose, **24f**.

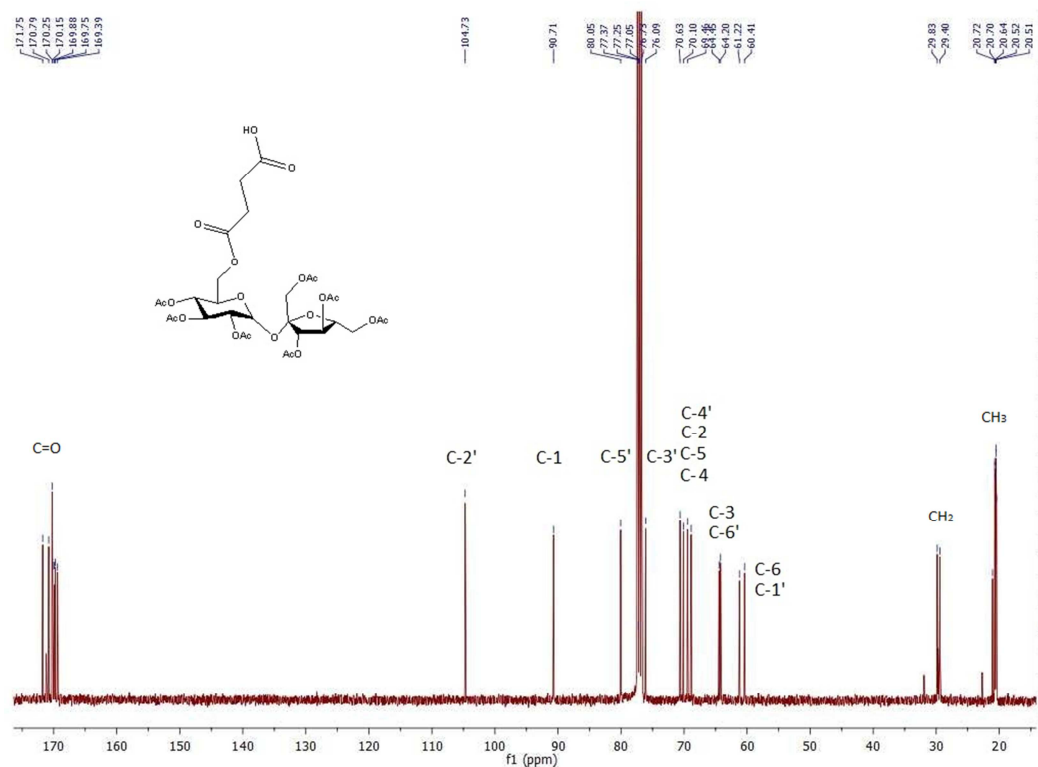


Figura 2. 29 – Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacrose, **24f**.

Considerando a seguinte equação para o cálculo da economia atômica:

$$Ea = \frac{\text{massa produtos pretendidos}}{\text{massa de todos os reagentes}} \times 100$$

a reacção de Mitsunobu apresenta os seguintes valores: 47,0% para a reacção com o ácido malónico, 47,8% para o succínico e 49,4% para o adípico. Os valores baixos de economia atômica devem-se ao DIAD e à Ph_3P que são reagentes cujos átomos não são incorporados no produto final. Assim, apesar dos resultados positivos obtidos para a substituição da sacarose, esta metodologia deve ser substituída por um processo mais verde.

Tendo-se conseguido sintetizar os ésteres da sacarose mencionados, decidiu-se experimentar a esterificação da sacarose com os três ácidos mais promissores, recorrendo-se a uma via de protecção e desprotecção da sacarose, de forma a comparar os resultados. Para experimentar a reacção de esterificação de um açúcar já protegido, com os ácidos em estudo (malónico, succínico e adípico) usou-se um composto derivado da sacarose, **27** disponível no laboratório e sintetizado de acordo com os procedimentos descritos na literatura (M.T. Barros, Maycock, Sineriz, & Thomassigny, 2000).

II.4.5. Reacções de esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **27**

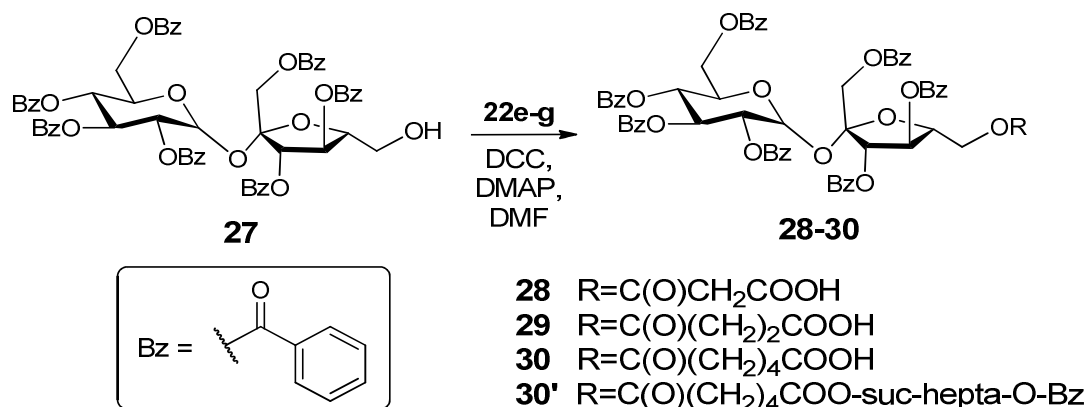


Figura 2. 30 – Esterificação da posição 6' na sacarose hepta-benzoilada.

Para a esterificação do açúcar protegido **27**, o ácido **22e-g** (fig. 2.26) foi dissolvido em DMF e adicionou-se diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) com a mistura reaccional sob agitação, atmosfera de argon e em banho de gelo. Após 30 minutos verificou-se a precipitação da ureia e adicionou-se a sacarose hepta-benzoilada (**27**). Uma vez que a sacarose protegida contém grupos cromóforos (benzoílos), procedeu-se à purificação dos compostos por cromatografia em camada preparativa (c.c.p.).

O mecanismo da reacção é apresentado na figura 2.31. Já se mencionou a dificuldade de esterificar um álcool com um ácido, neste procedimento a esterificação ocorre devido ao reagente de acoplamento, DCC, tornar o ácido carboxílico numa espécie mais electrodéficente e com um bom grupo de saída. Primeiramente o DCC retira o protão do ácido carboxílico, tornando o carbono da diimida ainda mais electrodéficente. O oxigénio do ácido ataca esse carbono e o éster resultante possui agora um bom grupo de saída. O DMAP ataca o carbono do éster e liberta-se a diciclo-ureia. O álcool (neste caso o derivado da sacarose **27**) ataca o carbonilo do éster libertando-se o DMAP, funcionando este como catalisador.

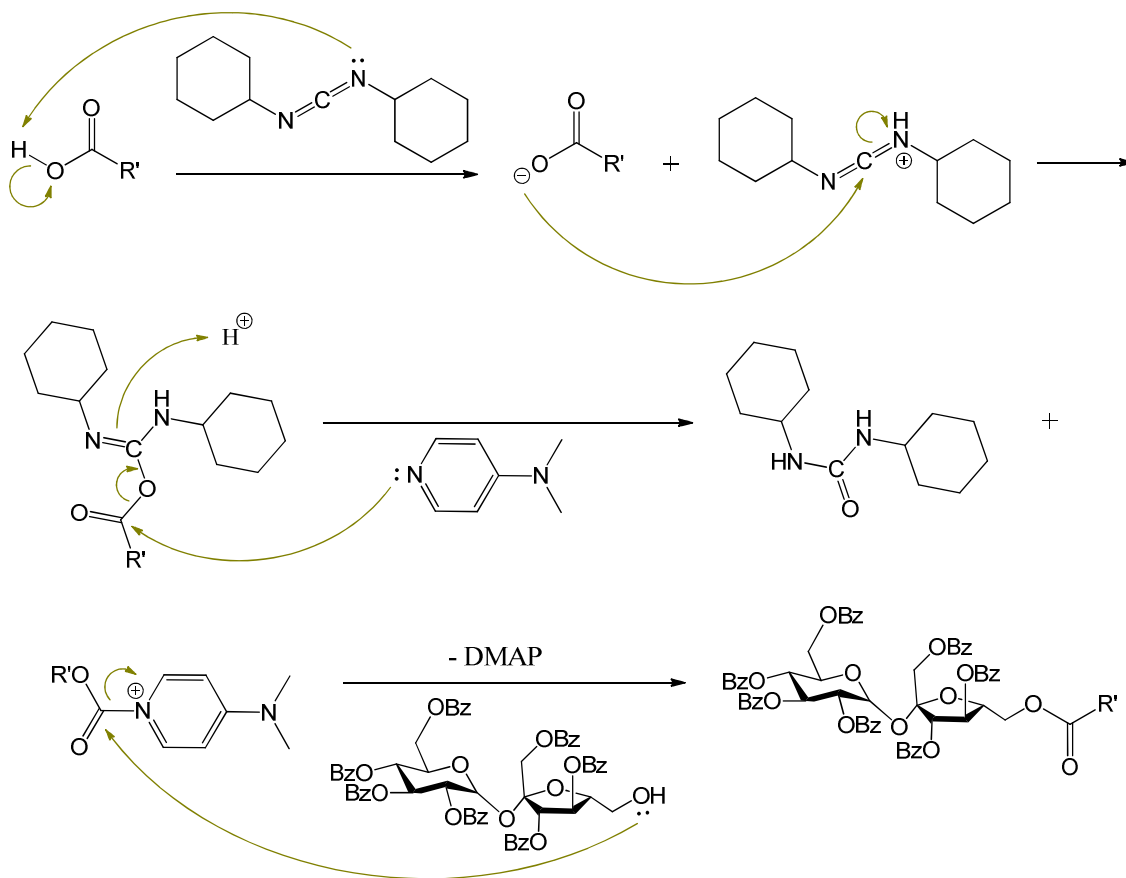


Figura 2. 31[†] – Mecanismo de esterificação da sacarose hepta-benzoilada com ácidos usando-se o reagente de acoplamento DCC e o catalisador DMAP.

Os resultados obtidos são apresentados na tabela 2.8.

[†] O ataque ao carbonilo compreende a deslocalização dos electrões para o oxigénio. De seguida os electrões regeneram a dupla do grupo carbonilo e liberta-se o DMAP. Este movimento electrónico para o oxigénio e regeneração do carbonilo é suprimido neste mecanismo e doravante de forma a facilitar os esquemas. Não deve ser, no entanto, esquecido.

Tabela 2. 8 – Resultados obtidos na esterificação de **27**.

	28	29	30	30'
Ácido usado	22e	22f	22g	22g
Tempo de reacção	24h	24h	24h	24h
Rendimento	59%	64%	18%	4%

Todas as reacções ficaram a reagir durante a noite e foram incompletas, pois ainda foi possível verificar por c.c.f. (1:1 Hex / AcOEt) a presença da mancha da sacarose hepta-benzoilada. No entanto não se verificou evolução após 24h pelo que se procedeu ao respectivo tratamento.

Uma vez que os grupos benzoílo são cromóforos fortes foi possível a purificação dos produtos obtidos por cromatografia em camada preparativa (c.c.p.), o que facilitou o processo de purificação devido à proximidade de polaridades entre o material de partida, **27**, e o éster pretendido. Os espectros de RMN, no entanto, demonstraram que o processo de purificação não foi tão eficiente como se julgava uma vez que é possível verificar-se a presença de DCC e DMF nos produtos isolados, como descrito mais à frente na análise espectroscópica.

Tanto a esterificação com o ácido malónico, **22e**, como com o ácido succínico, **22f**, deram os resultados pretendidos, **28** e **29**, com rendimentos de 59 e 64%, respectivamente (tabela 2.8). Os razoáveis rendimentos devem-se ao facto de ambas as reacções terem sido incompletas, não havendo uma total conversão do glúcido no éster pretendido.

No caso da esterificação de **27** com o ácido adípico, **22g**, verificou-se a formação do produto **30** pretendido, numa reacção incompleta. Portanto decidiu-se adicionar mais DCC e DMAP de forma a tentar otimizar os rendimentos que já se conheciam como razoáveis. O resultado foi surpreendente: formou-se um novo produto, **30'**. De facto, sendo a cadeia do ácido adípico constituída por 4 metilenos é possível a esterificação do di-ácido de ambos os lados, ficando o adipilo como ponte entre duas unidades de açúcar.

Todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ^1H e ^{13}C -RMN (CDCl_3) e no caso de **28** e **29** também por infra-vermelho, apresentando-se os dados da caracterização na tabela 2.9. Nas figuras 2.32 e 2.33 encontram-se os espectros de ^1H e ^{13}C -RMN de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **29**.

Tabela 2. 9 – Principais características espectroscópicas dos produtos obtidos pela esterificação de **27**.

Produto	28	29
Estrutura		
IV (NaCl) $\nu_{\text{máx}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	3381 (fr, COO-H) 2932 (fr, C-H, C-H ar) 1729 (f, C=O) 1601, 1584 (fr, C-C ar) 1269 (f, CO-O) 1094 (f, O-C-C) 708 (f, C-H ₂)	3384 (fr, COO-H) 2926 (fr, C-H, C-H ar) 1728 (f, C=O) 1601 (fr, C-C ar) 1268 (f, CO-O) 1094 (f, O-C-C) 708 (f, C-H ₂)
¹H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	8,2 – 7,1 (35H, m, Ph-H) 6,2 (2H, t, $J = 10,0$ Hz, H-3) 6,1 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-1) 6,0 (1H, d, $J = 5,8$ Hz, H-3') 5,9 (1H, t, $J = 5,7$ Hz, H-4') 5,8 (1H, t, $J = 9,9$ Hz, H-4) 5,4 (1H, dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz, H-2) 4,7 – 4,6 (2H, m, H-5 e H-6 _A) 4,6 (1H, d, $J = 11,9$ Hz, H-6 _B) 4,5 – 4,3 (5H, m, 2xH-1', H-5', 2xH-6') 2,1 (2H, s, CH ₂)	8,3 – 7,1 (35H, m, Ph-H) 6,2 (1H, t, $J = 10,0$ Hz, H-3) 6,1 (1H, d, $J = 3,2$ Hz, H-1) 6,0 (1H, d, $J = 5,8$ Hz, H-3') 5,9 – 5,8 (1H, m, H-4') 5,8 (1H, t, $J = 9,9$ Hz, H-4) 5,4 (1H, dd, $J = 10,3$ e $3,6$ Hz, H-2) 4,7 – 4,6 (2H, m, H-6 _A , H-5) 4,5 (1H, d, $J = 11,9$ Hz, H-6 _B) 4,5 – 4,3 (5H, m, H-5', 2xH-6', 2xH-1') 2,8 – 2,5 (4H, m, CH ₂)
¹³C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	170,6 (C=O do ácido e do éster) 166,7 – 165,1 (Ph-C=O) 133,9 – 128,0 (Ph-C) 90,7 (C-1) 78,7 (C-5') 77,4 (C-3') 75,7 (C-4') 71,3 (C-2) 70,1 (C-3) 69,2 (C-5) 69,0 (C-4) 65,1 (C-6) 63,2 (C-6') 62,3 (C-1') 20,8 (CH ₂)	166,2 – 165,1 (Ph-C=O, C=O-6 éster e ácido) 133,7 – 127,6 (Ph-C) 104,4 (C-2') 90,7 (C-1) 78,7 (C-5') 77,4 (C-3') 75,6 (C-4') 71,3 (C-2) 70,1 (C-3) 69,1 (C-5) 69,0 (C-4) 65,1 (C-6) 63,5, 62,4 (C-6' e C-1') 29,1 (CH ₂)

Produto	30	30'
Estrutura		
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	8,20 – 7,14 (35H, m, Ph-H) 6,18 (1H, t, J = 10,0 Hz, H-3) 6,12 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1) 5,95 (d, J = 5,8 Hz, H-3') 5,88 (t, J = 5,7 Hz, H-4') 5,76 (t, J = 9,9 Hz, H-4) 5,42 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, H-2) 4,73 – 4,62 (2H, m, H-5, H-6 _A) 4,54 (1H, d, J = 11,9 Hz, H-6 _B) 4,47 – 4,27 (5H, m, H-5', 2xH-6', 2xH-1') 2,41 – 2,30 (4H, m, C(O)-CH ₂) 1,84 – 1,44 (4H, m, C(O)CH ₂ CH ₂)	8,26 – 7,02 (70H, m, Ph-H) 6,19 (2H, t, J = 10,0 Hz, 2xH-3) 6,12 (2H, d, J = 3,6 Hz, 2xH-1) 5,94 (2H, d, J = 5,6 Hz, 2xH-3') 5,86 (2H, t, J = 5,7 Hz, 2xH-4') 5,78 – 5,73 (2H, m, 2xH-4) 5,42 (2H, dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 2xH-2) 4,70 – 4,65 (4H, m, 2xH-5, 2xH-6 _A) 4,54 (2H, d, J = 12,0 Hz, 2xH-6 _B) 4,48 – 4,24 (20H, m, 2xH-5', 4xH-6', 4xH-1') 2,38 – 2,24 (4H, m, C(O)-CH ₂) 1,95 – 1,70 (4H, m, C(O)CH ₂ CH ₂)
¹³ C-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	172,9 (C=O-6) 166,1 – 164,9 (Ph-C=O) 154,1 (C=O ácido) 134,8 – 126,3 (Ph-C) 104,4 (C-2') 90,6 (C-1) 78,8 (C-5') 77,1 (C-3') 75,7 (C-4') 71,3 (C-2) 70,0 (C-3) 69,1 (C-5) 69,0 (C-4) 65,1 (C-6) 63,2, 62,3 (C-6, C-1') 33,9, 33,6 (C(O)-CH ₂) 25,5, 25,3 (C(O)CH ₂ CH ₂)	173,0, 172,8 (C=O éster e do ácido) 165,0 – 165,1 (Ph-C=O) 134,0 – 128,3 (Ph-C) 104,5 (C-2') 90,7 (C-1) 78,8 (C-5') 77,4 (C-3') 75,9 (C-4') 71,3 (C-2) 70,1 (C-3) 69,2 (C-5) 69,0 (C-4) 65,1 (C-6) 63,3, 62,3 (C-6', C-1') 33,6, 33,4 (C(O)-CH ₂) 24,8, 24,7 (C(O)CH ₂ CH ₂)

Os compostos **28** e **29** caracterizam-se no espectro de IV pelo aparecimento da frequência de vibração correspondente ao estiramento da ligação O-H do ácido carboxílico a aproximadamente 3380 cm⁻¹. As vibrações devidas ao estiramento das ligações C=O, CO-O e O-C-C dos ésteres encontram-se a aproximadamente 1730, 1270 e 1290 cm⁻¹ respectivamente. O espectro apresenta ainda as vibrações esperadas relacionadas com os grupos benzoílo, ou seja, estiramentos das ligações C-H e C-C aromáticas a aproximadamente 2930 e 1600 cm⁻¹. Como o material de partida já possui os grupos benzoílo e ligações éster, a única característica que confirma a presença do produto é a vibração da ligação O-H do ácido carboxílico livre.

Nos espectros de ¹H-RMN verifica-se a presença dos prótons aromáticos dos grupos benzoílo entre 8,32 e 7,02 ppm e os prótons do esqueleto da sacarose entre 6,20 e 4,24 ppm. Os grupos substituintes malonilo (**28**), succinilo (**29**) e adipilo (**30**, **30'**) aparecem na zona dos 2

ppm. Em todos os espectros foi possível verificar-se os sinais de protão e carbono respeitantes ao DCC, bem como do DMF. O DMF pode ser retirado pela bomba de vácuo, pelo que a pureza dos produtos é, mesmo assim, relativamente alta. Os pontos de fusão confirmam a pureza dos compostos uma vez que para o produto **28** se obteve pf=62-64°C e para **29** pf=68-70°C.

O sinal de metileno do malonilo (**28**) apresenta-se como singuleto, uma vez que esses prótons não possuem acoplamento com outros prótons. Os metilenos do succinilo (**29**) aparecem como um multipeto largo cuja divisão é perceptível. Os metilenos do adipilo (**30** e **30'**) apresentam-se como dois multipetos em zonas ligeiramente afastadas do espectro. Os prótons mais próximos do carbonilo encontram-se a campo mais baixo, nomeadamente entre 2,41 e 2,24 ppm, devido ao efeito de desblindagem dos grupos carbonílicos adjacentes. Os metilenos centrais não sofrem tanto este efeito e portanto estão a campo mais alto nomeadamente entre 1,95 e 1,44 ppm.

Nos espectros de ^{13}C -RMN verifica-se o aparecimento de carbonos quaternários a campo muito baixo, ~173 – 163 ppm, respeitantes aos carbonos carbonílicos dos grupos éster e ácido introduzidos nas moléculas **28**, **29** e **30'**. O espectro de carbono do produto **30** apresenta o carbono carbonílico do ácido, a um desvio mais baixo (154 ppm) do que o dos compostos **28** e **29** (173 – 162 ppm). Esta diferença observada nos valores de deslocamento químico poderá ser explicada pelo facto da cadeia carbonada poder interferir no efeito de blindagem do carbonilo do grupo éster sobre o carboxilo do grupo ácido.

Também se verifica o aparecimento de carbonos secundários entre os 20 e os 30 ppm correspondentes aos metilenos dos substituintes.

Os espectros de protão e carbono do produto **30'** são em tudo semelhantes aos obtidos para o produto **30**, à excepção da integração de duas unidades de açúcar para uma unidade de adipilo.

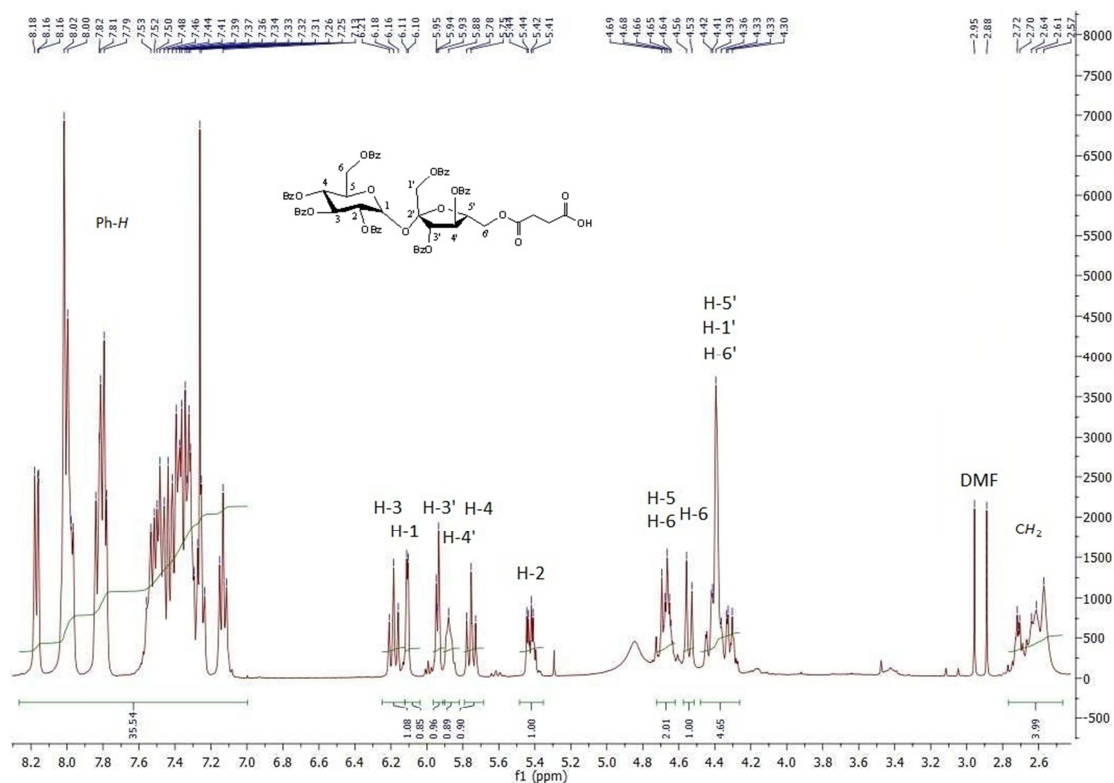


Figura 2. 32 – Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) do produto 6'-O-(3-carboxipropionil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoilsacarose, **29**.

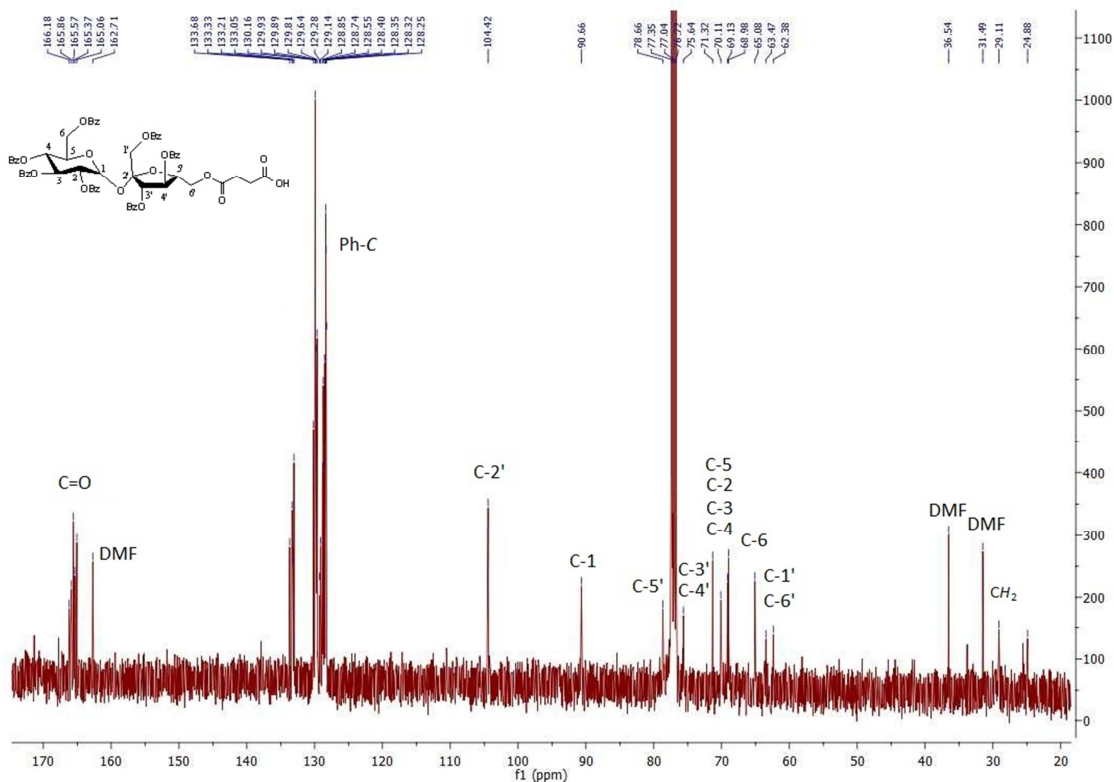


Figura 2. 33 – Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de 6'-O-(3-carboxipropionil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoilsacarose, **29**.

A desprotecção dos grupos benzoílo deve ser feita de forma selectiva para não hidrolisar a ligação éster dos substituintes introduzidos na posição 6'. Não se conhecendo muitos métodos selectivos, é preferível fazer uso de outros grupos protectores cuja desprotecção seja fácil e não interfira com os grupos substituintes.

Calculou-se a eficiência atómica para a síntese de **28**, **29**, **30** e **30'** tendo-se obtido os valores 18,3%, 18,8%, 19,7% e 29,1% respectivamente. De todos os processos de derivatização da sacarose referidos, este é o que apresenta os menores valores de economia atómica, pelo que a grande maioria de átomos dos reagentes não está a ser incluída no produto final. Conclui-se que este processo não é sustentável e viola os princípios da química verde.

Como a reacção de esterificação da sacarose hepta-protégida com o ácido succínico foi a que se mostrou mais rentável (64% de rendimento), decidiu-se investir num grupo protector que pudesse ser selectivamente removido na etapa final. Optou-se por explorar a via de protecção – desprotecção usando grupos benzilo, que têm a vantagem de poderem ser removidos por hidrogenação catalítica, não interferindo com ligações éster. O açúcar protegido foi esterificado com o ácido succínico e posteriormente removeram-se os grupos protectores, obtendo-se assim a sacarose mono-substituída.

II.4.6. Esterificação da sacarose com o anidrido succínico – via protecção – desprotecção com grupos benzilo

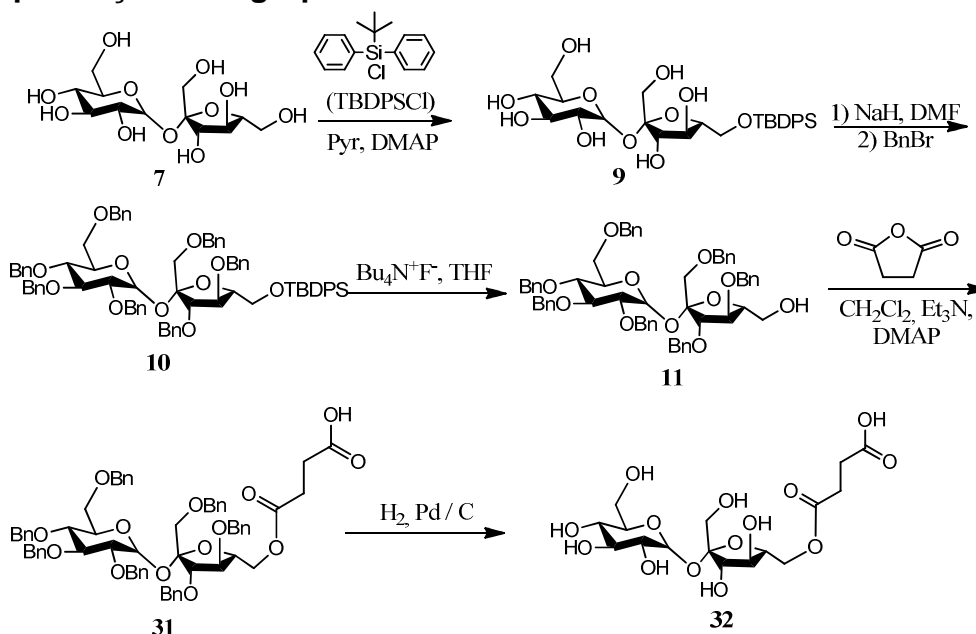


Figura 2. 34 – Esquema sintético de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**, pela via de protecção – desprotecção.

A síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, **11**, foi realizada de acordo com os procedimentos descritos na literatura (M. Barros et al., 2004). Como as reacções já estão bem estudadas e optimizadas, apresentam-se os principais resultados e caracterizações até à obtenção do composto **11** (tabela 2.9) e uma breve análise desses mesmos resultados. De seguida apresentar-se-ão mais detalhadamente os passos seguintes da síntese.

Tabela 2. 10 – Resumo dos resultados obtidos para a síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, **11**.

	9	10	11
Estrutura			
Rendimento	60%	75%	77%
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm)	7,66 (4H, m, Ar) 7,34 (6H, m, Ar) 5,18 (1H, s, H-1) 4,13 – 3,39 (13H, m, H esqueleto da sacarose) 1,03 (9H, s, CH ₃)	7,68 – 7,12 (45H, m, Ar) 5,77 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1) 4,83 – 3,28 (13H, H esqueleto da sacarose) 4,72 – 4,33 (14H, m, Ph-CH ₂) 1,05 (9H, s, CH ₃)	7,33 – 7,10 (35H, m, Ar) 5,54 (1H, d, J = 3,32 Hz, H-1) 4,84 - 3,21 (13H, H esqueleto da sacarose) 4,68-4,28 (14H, m, Ph-CH ₂)

A síntese do composto **11** inicia-se com a protecção selectiva da posição 6' da sacarose, **7**, com o grupo protector *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) com um rendimento de 60%. A reacção é selectiva da seguinte maneira: OH-6'>OH-6, devido ao volume do grupo protector. Deve-se parar a reacção logo que se verifique a formação do composto di-substituído, de forma a se maximizar o rendimento.

O mecanismo da protecção de OH-6' encontra-se na figura 2.35 apresentada a seguir.

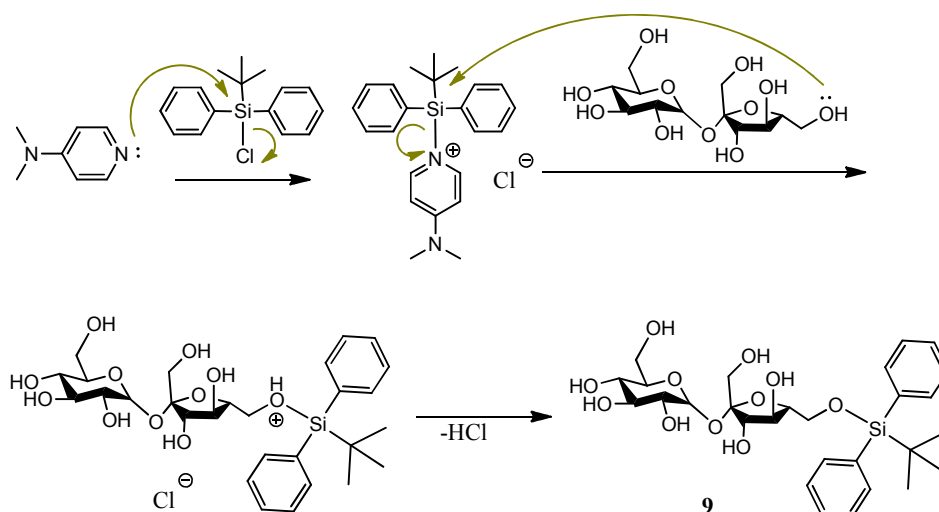


Figura 2. 35 – Esquema mecanístico da protecção do OH-6' da sacarose com o grupo protector TBDPS.

De seguida protegem-se as restantes posições da sacarose com o grupo protector benzilo (figura 2.36). Como não há selectividade, todas as posições livres ficam benziladas. O rendimento da reacção é de 75% obtendo-se como composto secundário, a sacarose octa-benzilada.

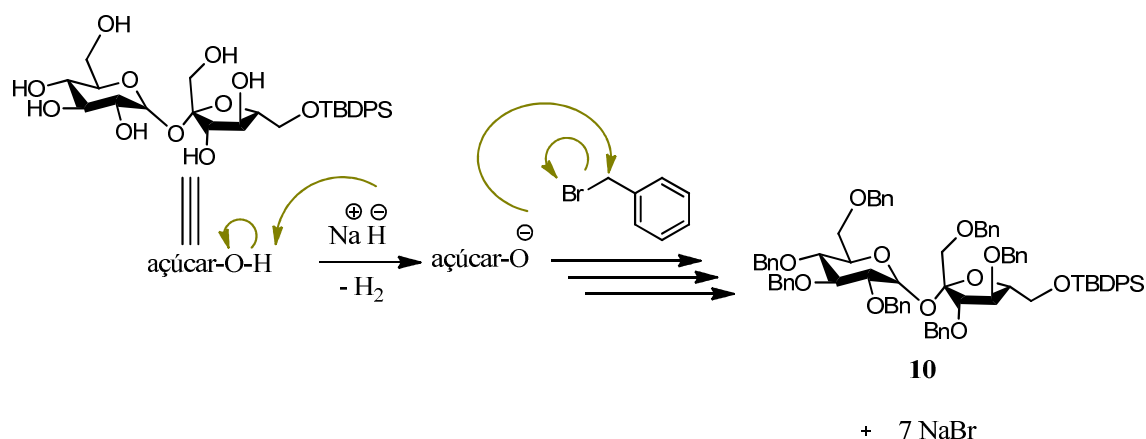


Figura 2. 36 – Mecanismo de protecção dos hidroxilos livres com o grupo protector benzilo.

Note-se que o produto **10** é a sacarose protegida em todos os grupos álcool, mas com grupos protectores diferentes e cuja desprotecção implica métodos diferentes. Assim é possível desproteger a posição 6', recorrendo ao uso do fluoreto de tetrabutylamónio (TBAF, mecanismo na figura 2.37). A ligação F-Si é uma ligação mais forte do que O-Si, pelo que se dá a substituição do açúcar pelo ião fluoreto, removendo-se assim o grupo protector e obtendo **11** num rendimento de 77%.

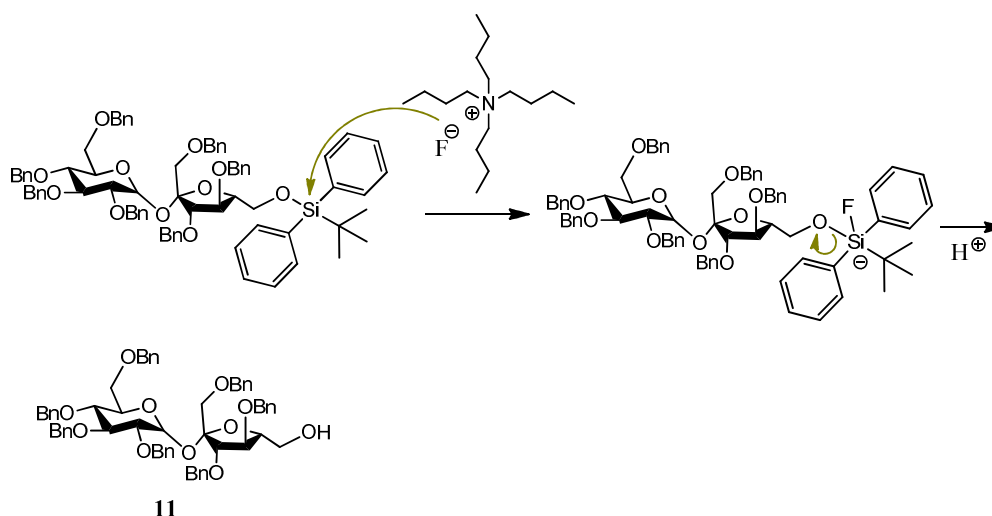


Figura 2. 37 – Mecanismo de desprotecção do grupo TBDS com TBAF.

As reacções anteriores para a síntese da sacarose hepta-benzilada, **11**, a partir da sacarose, **7**, podem ser realizadas sob a irradiação de microondas de acordo com os procedimentos desenvolvidos por Barros e colaboradores, brevemente disponível na literatura (M. T. Barros, Petrova, Silva, & Esteves, *in press*)

Em seguida foi possível fazer reagir o derivado da sacarose com apenas um grupo hidroxilo livre (OH-6') com o anidrido succínico (figura 2.38). Optou-se pela esterificação com o anidrido em vez do ácido succínico uma vez que a reacção de esterificação é semelhante, mas com a vantagem de que sendo o anidrido mais reactivo, a reacção é mais rápida, tendo-se obtido o composto **31**.

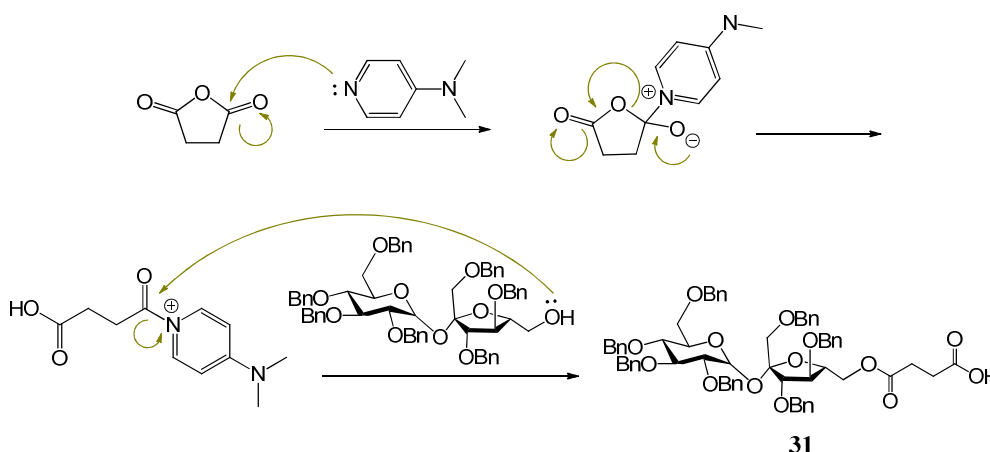
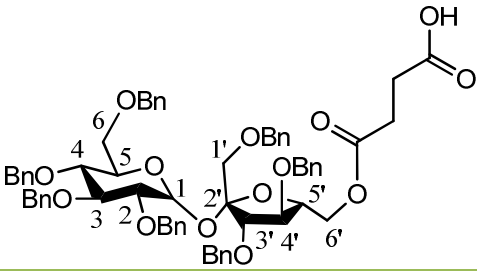
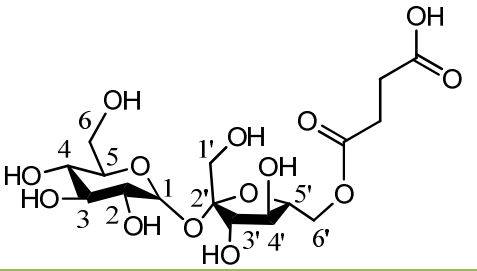


Figura 2. 38 – Mecanismo de esterificação da sacarose hepta-benzilada, **11**, com o anidrido succínico, **16c**.

O composto **32** foi obtido após se purificar **31** com um elevado grau de pureza, pois deve-se evitar a purificação de **32** devido à dificuldade em purificar compostos polares, como

anteriormente referido. Além de que o tratamento da reacção de hidrogenação conduz ao produto final puro. Os resultados são apresentados na tabela 2.11.

Tabela 2. 11 – Resumo dos resultados obtidos para a síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, **32**.

	31	32
Estrutura		
Rendimento	100%	92%
¹H-RMN δ (ppm)	(CDCl ₃) 7,42 – 7,16 (35H, m, Ph) 5,66 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1) 4,94 (d, J = 10,9 Hz, H-6' _A) 4,83 – 4,76 (2H, m, H-6' _B , H-5') 4,67 – 3,99 (18H, m, Ph-CH ₂ , H-5, H-4, H-6) 3,94 (1H, t, J = 9,3 Hz, H-3) 3,74 (1H, d, J = 10,9 Hz, H-3') 3,64 (1H, t, J = 9,6 Hz, H-4') 3,515 – 3,47 (3H, H-2, H-1' _A) 3,39 (1H, H-1' _B) 2,61 – 2,40 (4H, m)	(DMSO-d ₆) 5,13 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-1) 4,34 – 4,31 (1H, m, H-6' _A) 4,16 – 4,11 (1H, m, H-6' _B) 3,90 (1H, d, J = 8,3 Hz, H-3') 3,81 (1H, t, J = 8,1 Hz, H-5) 3,71 (1H, td, J = 8,0, 2,5 Hz, H-5') 3,68 – 3,54 (2H, m, H-6) 3,54 – 3,33 (4H, m, H-1', H-4, H-4') 3,18 (1H, dd, J = 9,6, 3,6 Hz, H-2) 3,10 (1H, t, J = 9,3 Hz, H-3) 2,59 – 2,34 (4H, m, CH ₂)
¹³C-RMN δ (ppm)	(CDCl ₃) 174,9, 171,9 (C=O) 138,9 – 127,31 (Ph-C) 104,5 (C-2') 90,0 (C-1) 84,0 (C-5) 81,8 (C-3) 81,5 (C-4) 79,6 (C-2) 77,5 (C-4') 75,6 (C-6') 75,0 (C-5') 73,5 – 72,2 (Ph-CH ₂) 71,0 (C-4') 70,3 (C-3') 68,2 (C-1') 64,9 (C-6) 29,3, 28,8 (CH ₂)	(DMSO-d ₆) 174,1, 172,7 (C=O) 104,8 (C-2') 92,2 (C-1) 79,7 (C-5') 76,8 (C-3') 75,2 (C-5) 73,3 (C-4') 72,1 (C-2) 70,5 (C-3) 66,2 (C-6') 62,1 (C-4) 61,2 (C-6) 56,5 (C-1') 29,5, 29,3 (CH ₂)

A esterificação na posição 6' da sacarose hepta-benzilada com o anidrido succínico foi completa, tendo-se obtido um rendimento de 100%. O produto **31** foi analisado por RMN de

protão e de carbono. Pelo espectro de ^1H -RMN (CDCl_3) confirmou-se a presença do grupo succinilo aos 2,61 ppm. Os sinais dos metilenos do substituinte aparecem no espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3) a 29,25 e 28,81 ppm.

A hidrogenação catalítica de **31** usando paládio sob carvão originou **32** num bom rendimento (92%). O produto bruto foi caracterizado por ^1H e ^{13}C -RMN (em DMSO, figuras 2.39 e 2.40). No espectro de protão verificou-se a remoção do grupo protector benzilo pela ausência de prótons aromáticos e dos metilenos dos grupos benzilo que se encontravam a 4,67 – 3,99 ppm. Verificou-se ainda que a ligação éster resistiu à hidrogenação catalítica, como esperado, uma vez que o grupo succinilo continua presente (entre 2,60 e 2,30 ppm). O protão anomérico é o mais desblindado de todos, encontrando-se por isso a campo mais baixo (5,13 ppm). Os restantes prótons do esqueleto da sacarose encontram-se entre os 3 e os 4 ppm, sendo H-6' os prótons mais desblindados e note-se o seu desdobramento em dois sinais a 4,94 e 4,83 – 4,76 ppm respectivamente. Este efeito já foi explicado anteriormente, nomeadamente na página 40 (síntese da 1-deoxi-1-etilenodiamino- β -D-glucopiranosose).

Também no espectro de carbono se constata a ausência de carbonos aromáticos e a presença dos metilenos do substituinte a ~29 ppm. À semelhança dos casos anteriores os carbonos a campo mais baixo são os carbonos carbonílicos do éster e do grupo ácido (174 e 172 ppm respectivamente), seguidos de C-2' (104,8 ppm) e C-1 (92,2 ppm). Os restantes carbonos do esqueleto da sacarose encontram-se na gama de valores esperados, nomeadamente entre 79,7 e 56,5 ppm.

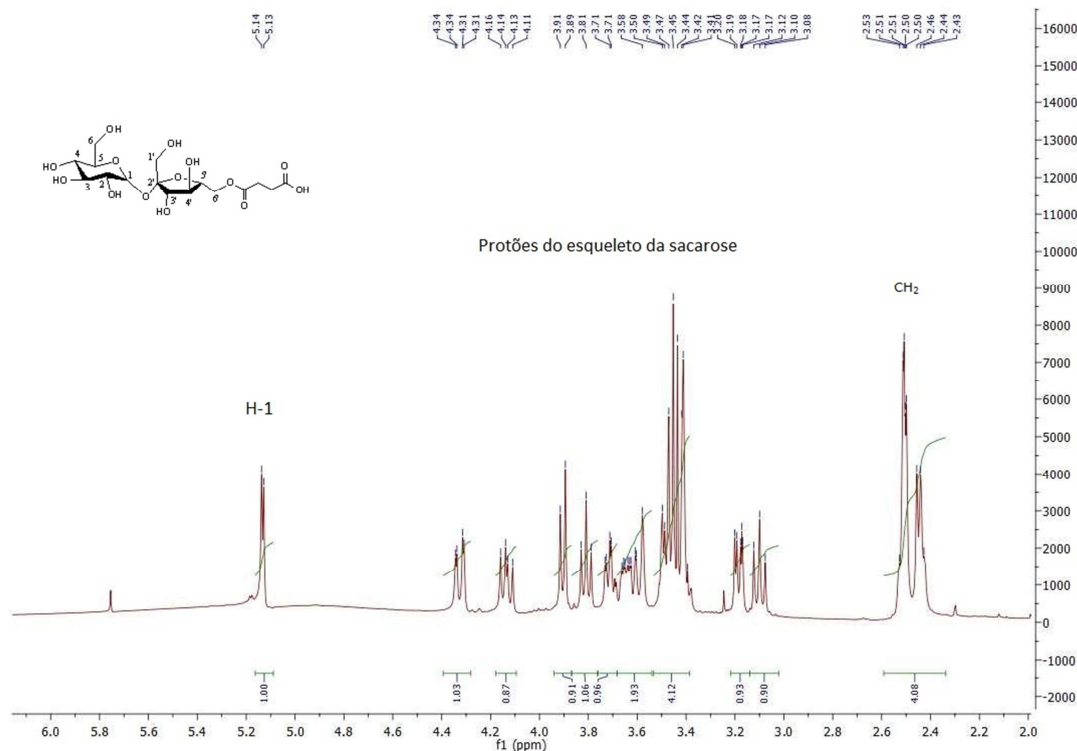


Figura 2. 39 – Espectro de ^1H -RMN (DMSO- d_6) de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**.

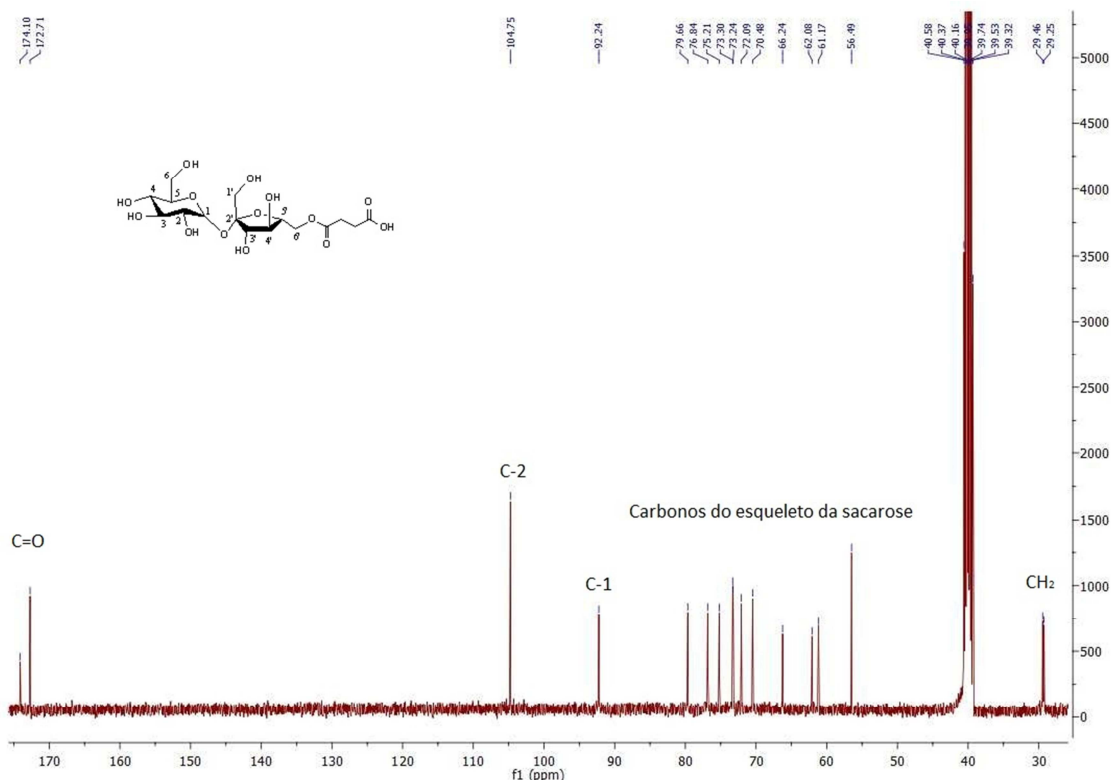


Figura 2. 40 – Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) de 6'-O-(3-carboxipropil)sacarose, **32**.

Este composto está descrito na literatura (Farone & Palmer, 2005), no entanto a sua caracterização não foi realizada, sendo pioneira a caracterização aqui apresentada.

O rendimento global desta via de síntese foi de 32%, um rendimento razoável, maior do que em qualquer outro método de esterificação da sacarose experimentado. No entanto, e tendo em conta as vias abordadas anteriormente, interessa otimizar os métodos mencionados uma vez que são mais ecológicos e também, mais rápidos.

A eficiência atômica da via protecção – des Protecção efectuada é a seguinte:

$$Ea = 19,9\%$$

O que sugere que este método não é sustentável, não se regendo pelos princípios da química verde uma vez que a grande maioria de átomos usados (grupos protectores) não são incorporados no produto final.

II.4.7. Conclusões

Foram empregues dois métodos para a derivatização da glucopirranose e vários para a derivatização da sacarose. As vias sintéticas que não incluam o uso de grupos protectores são as mais concordantes com os princípios da química verde, pois a maioria dos átomos dos reagentes usados são incluídos no produto final. Assim, é menor o número de poluentes e compostos laterais libertados para o meio ambiente.

A derivatização da glucopirranose com a etilenodiamina sob refluxo é um método viável para a funcionalização deste açúcar. O rendimento da reacção foi bastante alto, 91%, bem como a economia atómica, 92,5%. O produto obtido, apesar de não ter sido purificado apresentava um grau de pureza razoável pois a reacção não forma produtos secundários. No entanto constatou-se a contaminação com etilenodiamina.

A derivatização da sacarose foi conseguida pela reacção de substituição a cloroformatos, pela adição a um isocianato, pela reacção de Mitsunobu usando-se os ácidos malónico, succínico e adípico e pela esterificação da sacarose hepta-benzoilada ou benzilada com os mesmos ácidos e utilizando-se como agente de acoplamento o DCC.

A reacção de substituição do grupo cloreto pela sacarose em cloroformatos foi um método surpreendente devido ao uso de água como co-solvente, sendo por isso um método mais ecológico. No entanto a elevada poli-substituição desta reacção não selectiva não era o que se pretendia, tendo-se obtido uma mistura de compostos que não foram isolados devido à semelhança de polaridades entre eles. A optimização deste método pode passar pela utilização de diferentes solventes.

O etilisocianato reagiu com a sacarose num processo sustentável, produzindo 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose com uma eficiência atómica de 100%. A reacção foi estudada à temperatura ambiente e sob a irradiação de microondas. O rendimento pelo método convencional foi de 89%, maior do que através do uso de microondas, que foi de 69%. No entanto o método convencional demorou 28h a converter a sacarose, enquanto que sob irradiação de microondas essa mesma conversão completa-se em apenas 15 minutos. A optimização do método de irradiação de microondas de forma a aumentar o rendimento obtido pode viabilizar este processo. A optimização pode passar pela redução de solvente, pelo uso de catalisadores e/ou pela optimização da própria irradiação (temperatura e/ou potência).

A reacção de Mitsunobu foi estudada empregando-se diferentes condições reaccionais. A esterificação à temperatura ambiente é mais lenta e no caso do ácido succínico deu origem também ao produto di-substituído não sendo, portanto, selectiva para a posição OH-6. De facto obteve-se 8,6% do composto mono (na posição 6) e 20,4% do composto di-substituído (nas posições 6 e 6'). No caso da mesma reacção sob irradiação de microondas o tempo de reacção foi drasticamente reduzido de 6 dias para apenas 15 min. O produto da esterificação com o ácido malónico não foi possível isolar. No caso do ácido adípico verificou-se uma redução do tempo de reacção de 6 dias no método convencional para 25 minutos sob irradiação de microondas. As reacções de Mitsunobu apresentam uma média de eficiência atómica de 48%, significando que metade dos reagentes usados não é incorporado no produto

final. De facto, o DIAD e a Ph_3P são os reagentes responsáveis por este valor. Este método não é, portanto, sustentável, devendo-se encontrar uma alternativa mais viável.

A esterificação da sacarose hepta-benzoilada foi realizada com os ácidos malónico, succínico e adípico usando-se o agente de acoplamento DCC e o catalisador DMAP. As reacções foram todas incompletas mas com rendimentos aceitáveis de 59% e 64% para os ácidos malónico e succínico respectivamente. A reacção com o ácido adípico deu origem a um segundo produto, ao composto formado por duas unidades de açúcar ligadas pelo substituinte adipilo. Os rendimentos com o ácido adípico foram de 18% e 4% para a mono e di-esterificação respectivamente. Este método apesar de promissor não é sustentável pois implica o uso de grupos protectores e apresenta uma economia de átomos na ordem de 21%.

A via completa de protecção – desprotecção da sacarose com TBDPS e Bn deu origem ao açúcar hepta-benzilado que foi esterificado com o anidrido succínico na presença de trietilamina. A remoção dos grupos protectores pela hidrogenação catalítica originou a sacarose monosubstituída com o grupo succinilo. O rendimento global da síntese foi de 32% e a economia de átomos é de 19,9%. Apesar de ter sido um método eficiente na derivatização da sacarose, o rendimento é razoável e a eficiência atómica é baixa, pelo que o método não é viável.

Os valores de rendimentos globais e de eficiência atómica das vias de protecção – desprotecção são menos sustentáveis e viáveis do que os métodos apresentados anteriormente em que não se recorre ao uso de grupos protectores. Deve-se, portanto, optar por um desses métodos na síntese de compostos potencialmente quelantes derivados da glucose e da sacarose.

Conclui-se ainda que a irradiação sob microondas diminui drasticamente os tempos de reacção, mas apresenta menores rendimentos. A irradiação sob microondas é um processo verde, uma vez que usa menos energia do que os sistemas de aquecimento convencionais. Deve, por isso ser usado nas vias sintéticas sempre que possível.

Ao longo deste trabalho foram sintetizados e caracterizados pela primeira vez 10 novos compostos – 1-deoxi-1-etilenodiamino- β -D-glucopiranoose, **15**; 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, **21**; 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, **24f**; 6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4'-hexa-O-acetisacarose, **24f'**; 6-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, **24g**; 6'-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **28**; 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **29**; 6'-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **30**; bis(6'-O-(2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoíl)sacarose)adipato, **30'**, 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, **31** e mais 4 (**19a-d**) que foram caracterizados como misturas de regioisómeros – e ainda 4 compostos já conhecidos da literatura (6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, **9**; 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzil-6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, **10**; 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, **11**; 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**), tendo-se

conseguido obter 10 moléculas estruturalmente promissoras para compostos quelantes potencialmente biodegradáveis e/ou biocompatíveis.

Capítulo III

Parte Experimental

III.1. Preâmbulo

Os reagentes e solventes usados foram fornecidos pela Sigma-Aldrich, Fluka ou Merck.

Os solventes foram secos ou destilados seguindo-se os procedimentos descritos na literatura (Perrin & Armarego, 1988):

- Dimetilformamida (DMF): Juntou-se BaO ou sílica ao DMF e deixou-se a agitar em atmosfera inerte de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura e o DMF foi destilado a pressão reduzida. Armazenou-se o solvente em garrafa de vidro escuro, sob atmosfera de árgon e contendo peneiros moleculares de 3 Å previamente activados a 300°C.
- Diclorometano: O diclorometano foi aquecido a refluxo na presença de hidreto de cálcio durante uma hora antes de cada utilização. Foi, de seguida, recolhido numa ampola de carga e transferido para o balão reaccional com uma seringa.

As reacções foram seguidas por cromatografia em camada fina (c.c.f.), utilizando-se placas de sílica gel 60 G / UV₂₅₄ Macherey-Nagel com 0,20 mm de espessura em suporte de alumínio. Após a eluição indicada em cada caso, as placas foram observadas sob luz ultravioleta a 254 nm (Vilber Lourmat) e posteriormente reveladas com solução etanólica ou metanólica de ácido sulfúrico.

Para a purificação dos compostos por cromatografia em coluna (c.c.) *flash* usou-se sílica gel Merck (0,035-0,070 mm). Para a purificação por cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) usou-se a sílica gel com indicador UV₂₅₄ com espessura de 1 mm.

Os sistemas de solventes usados nas eluições, quer para c.c.f. quer para c.c são indicados em cada caso.

Para a troca iónica do sal tetrasódico do ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA.4Na) usou-se uma resina de troca iónica Amberlyst 15 (H⁺), de 20-50 *mesh*.

Os solventes foram evaporados a pressão reduzida usando-se um evaporador rotativo Büchi R-210 acoplado com banho de água B-491 e a uma bomba de vácuo V-700 com módulo de vácuo V-801. Os vestígios de solvente foram eliminados usando-se uma bomba de vácuo da marca Edwards.

Usou-se a balança Sartorius BL210S com quatro casas decimais e $\pm 0,1$ mg de precisão.

Para as reacções irradiadas sob microondas usou-se um sistema de laboratório Milestone acoplado à estação de programação Microsynth.

Os pontos de fusão foram medidos num aparelho Electrothermal Melting Point Apparatus.

O poder rotatório foi medido num polarímetro AA-1000 Polarimeter Optical Activity LTD., na risca D do sódio à temperatura ambiente e usando o solvente indicado em cada caso.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos num espectrómetro Bruker ARX 400 (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C). Os desvios químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). Os dados obtidos para os espectros de próton são apresentados pela seguinte ordem: solvente deuterado, desvio químico de cada sinal (δ), intensidade relativa, multiplicidade de spin (s – singuleto, d – duplete, t – tripleto, m – multiplete, dd – duplete de dupletos, td – tripleto de dupletos), constante de acoplamento (J , em Hz) e atribuição na molécula sempre que possível. Os dados obtidos para os espectros de carbono são apresentados pela seguinte ordem: solvente, desvio químico (δ), atribuição na molécula (sempre que possível). Usou-se o sinal característico de cada solvente como referência interna, à excepção do clorofórmio deuterado em que se usou o tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Os espectros de infra-vermelho (IV) foram traçados num espectrofotómetro Bruker Tensor 27 (à excepção do IV de **24f** que foi traçado num Perkin-Elmer, modelo Spectrum 1000 FT-IR) efectuando-se a análise de amostras sólidas em pastilhas de brometo de potássio (KBr) e das amostras oleosas em células de cloreto de sódio (NaCl). Na descrição de cada espectro apenas são referidas as bandas mais intensas e as bandas características. Os dados obtidos são apresentados pela seguinte ordem: suporte da amostra (NaCl ou KBr); frequência do máximo da banda de absorção (ν_{max} em cm^{-1}), tipo de banda: f (forte), m (média), fr (fraca), l (larga); atribuição a um grupo funcional na molécula (sempre que possível).

O pH foi medido com papel indicador universal da Merck.

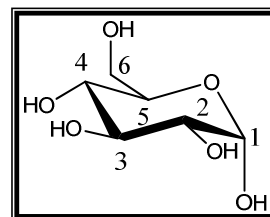
Nos casos de síntese em que não houve reacção procedeu-se à recuperação da sacarose da seguinte maneira: evaporou-se o solvente e o material de partida foi purificado por c.c. (sílica, 5:2:1 AcOEt / MeOH / H_2O). As quantidades de recuperação são indicadas em cada caso.

Relembra-se que na secção II.2. encontram-se os esquemas gerais das reacções efectuadas que podem servir de guia.

III.2. Síntese de derivados da glucopirranose

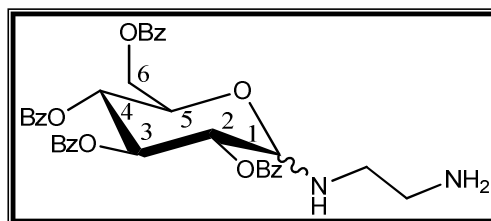
Os dados de RMN de α -D-glucopirranose foram adquiridos on-line na base de dados SDBS, *Spectral Data Base for Organic Compounds* (SDBS, 2012) bem como no artigo de Gurst (Gurst, 1991).

α -D-Glucose: Rf=0,35 em 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O; **¹H-RMN** (DMSO-d₆) δ (ppm): 6,20 (1H, d, J = 4,4 Hz, H-1), 3,57-3,42 (4H, m, H-5, 2xH-6, H-3), 3,10 (1H, dd, J = 4,8 e 9 Hz, H-2), 3,05 (1H, t, J = 5,2 Hz, H-4); **¹³C-RMN** (CDCl₃) δ (ppm): 93,2 (C-1), 73,9 (C-3), 72,6 (C-2 e C-5), 70,8 (C-4), 61,8 (C-6).



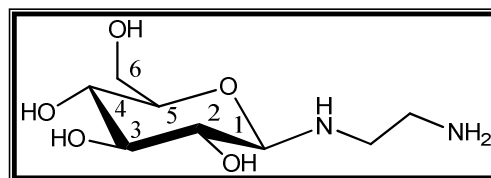
III.2.1. Tentativa de obtenção da 1-deoxi-1-etilenodiamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoíglucopirranose, 14

Dissolveu-se o açúcar **13** (0,050 g, $7,59 \times 10^{-5}$ mol) em diclorometano (3 mL) sob agitação e atmosfera de argón. Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se trietilamina (100 equiv, $7,59 \times 10^{-3}$ mol, 1 mL) e etilenodiamina (50 equiv, $3,79 \times 10^{-3}$ mol, 0,26 mL) e deixou-se a reagir durante a noite. Por c.c.f. (2:1 Hex / AcOEt) observou-se o consumo total do açúcar formando-se um produto mais polar, não tendo sido possível isolar para caracterizar. Por c.c. (sílica, 100:100:1 AcOEt / Acetona / H₂O), não foi possível obter nenhum produto.



III.2.2. Síntese de 1-deoxi-1-etilenodiamino- β -D-glucopirranose, 15

À semelhança do procedimento descrito por Tanase (Tanase et al., 1999) preparou-se o composto **15** pretendido: a uma mistura de D-glucose (0,5131 g, $2,85 \times 10^{-3}$ mol) em MeOH (25 mL) adicionou-se etilenodiamina (20 equiv, $5,7 \times 10^{-2}$ mol, 3,8 mL) sob agitação e em atmosfera de argón. A mistura reaccional foi colocada em refluxo durante 1h, após a qual se verificou, por c.c.f. (5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O) o consumo total do açúcar. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura e obtiveram-se 0,633 g (91%, rendimento bruto) do produto **15** sob a forma de um sólido branco, sem tentativa de purificação.



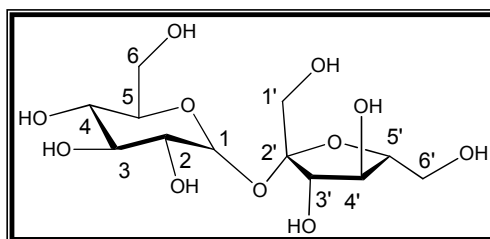
Rf=0,09 em 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O; **¹H-RMN** (D₂O) δ (ppm): 3,97 (1H, d, J = 8,8 Hz, H-1), 3,86 (1H, d, J = 12,3 Hz, H-5), 3,67 (1H, dd, J = 12,1, 4,6 Hz, H-2), 3,44 (1H, t, J = 8,6 Hz, H-3), 3,33 (2H, m, H-6), 3,16 (1H, t, J = 8,9 Hz, H-4), 2,93-2,84 (1H, m, NH-CH₂), 2,80-2,73 (1H,

m, NH-CH₂), 2,71-2,68 (2H, m, CH₂-NH₂); ¹³C-RMN (D₂O) δ (ppm): 95,8 (C-1), 82,7 (C-5), 82,3 (C-3), 78,3 (C-2), 74,7 (C-4), 65,8 (C-6), 53,1 (NH-CH₂), 49,1 (CH₂-NH₂).

III.3. Síntese de derivados da sacarose

Os dados de RMN foram adquiridos on-line na base de dados SDBS, *Spectral Data Base for Organic Compounds* (SDBS, 2012).

Sacarose: R_f=0,31 em 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O; ¹H-RMN (D₂O) δ (ppm): 5,42 (1 H, d, J = 3,6 Hz, H-1), 4,22 (1H, d, J = 8,8 Hz, H-3'), 4,06 (1H, t, J = 8,4 Hz, H-4'), 3,92 – 3,74 (7H, m, H-5', H-5, 2xH-6', 2xH-6, H-3), 3,68 (2H, s, H-1'), 3,58 – 3,55 (1H, dd, J = 4 e 10 Hz, H-2), 3,48 (1H, t, J = 9,6 Hz,



H-4); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 104,7 (C-2'), 93,2 (C-1), 82,4 (C-5'), 77,5 (C-3'), 75,1 (C-4'), 73,7 (C-3), 73,4 (C-5), 72,1 (C-2), 70,3 (C-4), 63,4 (C-6'), 62,5 (C-1'), 61,2 (C-6).

III.3.1. Estudo da reactividade da sacarose com anidridos e cloretos de ácido

III.3.1.1. Método geral I

A uma solução de sacarose (0,100 g; 2,92x10⁻⁴ mol) em DMF (5 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon juntou-se trietilamina (5 equiv; 0,2 mL; 1,46x10⁻³ mol). O balão foi arrefecido em banho de gelo e juntou-se o respectivo anidrido (2 equiv; 5,85x10⁻⁴ mol) em DMF (1,2 mL). Deixou-se a reacção atingir a temperatura ambiente (aproximadamente 15°C). A reacção foi controlada por c.c.f. usando-se a sacarose dissolvida em metanol como padrão e mistura de eluição 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O.

III.3.1.2. Método geral II

Repetiram-se as condições reaccionais do método I substituindo-se o DMF como solvente pela Pyr nas mesmas proporções.

A uma solução da sacarose (0,100 g; 2,92x10⁻⁴ mol) em Pyr (5 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon juntou-se trietilamina (5 equiv; 0,2 mL; 1,46x10⁻³ mol). Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e juntou-se o anidrido (2 equiv; 5,85x10⁻⁴ mol) em Pyr (1,2 mL). Deixou-se a reacção atingir a temperatura ambiente (aproximadamente 15°C). A reacção foi controlada por c.c.f. usando-se a sacarose dissolvida em metanol como padrão e mistura de eluição 5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O.

III.3.1.3. Método geral III – irradiação de microondas

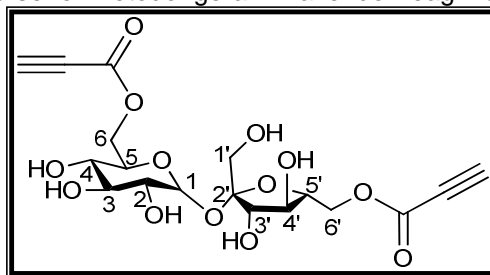
A uma solução da sacarose (0,100 g; $2,92 \times 10^{-4}$ mol) em Pyr ou DMF (5 mL, o solvente é indicado em cada caso) sob agitação e em atmosfera de árgon juntou-se trietilamina (5 equiv; 0,2 mL; $1,46 \times 10^{-3}$ mol) e a mistura reaccional foi arrefecida em banho de gelo. Adicionou-se o respectivo anidrido (2 equiv; $5,85 \times 10^{-4}$ mol) dissolvido no solvente (1,2 mL). Deixou-se a reacção atingir a temperatura ambiente (aproximadamente 15°C) e o balão reaccional foi irradiado por microondas, controlando-se a potência e a temperatura, sendo as condições reaccionais indicadas em cada caso. A reacção foi controlada por c.c.f. usando-se a sacarose dissolvida em metanol como padrão e mistura de eluição 5:2:1 AcOEt / MeOH / H_2O .

III.3.1.4. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-propiolatosacarose, 17a

Tentou-se sintetizar o composto **17a** usando-se o método geral I fazendo reagir a sacarose com anidrido bromomaleico, **16a**, no entanto após 4 dias em agitação ainda não tinha ocorrido reacção e recuperaram-se 0,096 g de sacarose (96%).

O método geral II mostrou-se igualmente ineficiente para a obtenção do composto pretendido.

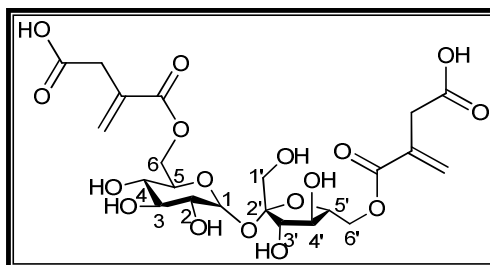
Em ambos os métodos usados tentou-se ainda a reacção em refluxo e sob a irradiação de microondas (300W, 145°C , 15 min), tendo-se ambos os processos revelado como infrutíferos.



III.3.1.5. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(2-(carboximetil)acrilato)sacarose, 17b

Usando-se o método geral I para a esterificação da sacarose com anidrido itacónico, **16b**, tentou-se obter o composto **17b**. Após 96h sob agitação a reacção ainda não tinha ocorrido e recuperaram-se 0,100 g de sacarose (100%).

Tentando ainda obter o composto pretendido usou-se o método geral II. A reacção não ocorreu e recuperaram-se 0,088 g de sacarose (88%).



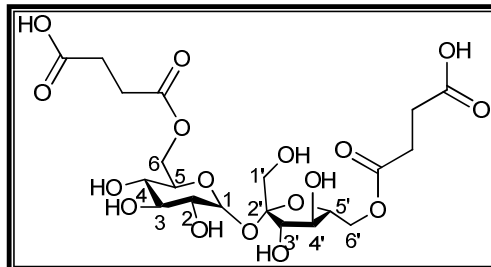
Em ambos os métodos gerais tentou-se ainda a reacção em refluxo e sob a irradiação de microondas (300W, 145°C , 15 min), tendo-se obtido os mesmos resultados.

III.3.1.6. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, 17c

O método geral I foi usado na tentativa de síntese do composto **17c**, tentando reagir a sacarose com anidrido succínico, **16c**, no entanto após 48h a reacção ainda não tinha ocorrido e recuperaram-se 0,092g de sacarose (92%).

Usou-se ainda o método geral II na tentativa de obtenção do produto pretendido mas este procedimento foi igualmente ineficaz pois a reacção não ocorreu.

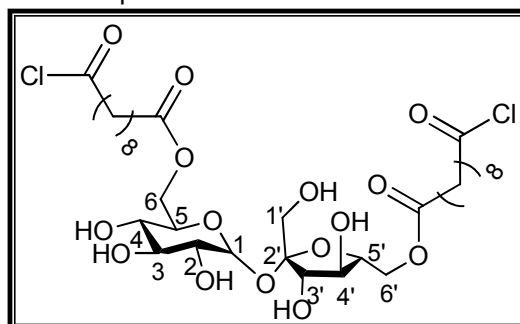
Não se obtendo quaisquer resultados positivos quer pelo método geral I quer pelo método geral II refluxou-se a reacção não se obtendo quaisquer produtos após 5h de reacção. Irradiaram-se ainda as reacções sob microondas (300W, 145°C, 15 min) mas sem resultados conclusivos.



III.3.1.7. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(10-cloro-10-oxodecanoil)sacarose, 17d

Tentou-se sintetizar o composto **17d** seguindo-se o procedimento descrito no método geral I, usando-se cloreto de sebacoílo, **16d**, no entanto a reacção não ocorreu.

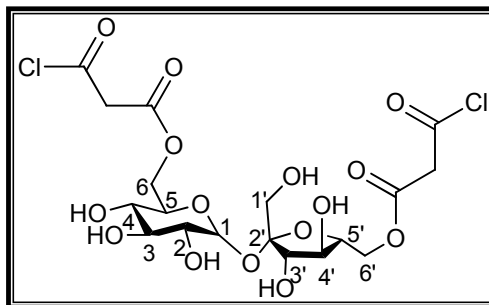
Pelo método geral II observou-se por c.c.f. a formação de um composto menos polar que a sacarose após 1h e ao fim de 6h já não havia sacarose por reagir. Juntou-se anidrido acético (30 equiv), para acetilar os grupos álcool livres



do produto final e deixou-se reagir de um dia para o outro. A mistura reaccional estava cor de tijolo e procedeu-se ao tratamento da reacção: filtrou-se a mistura reaccional, juntou-se diclorometano e lavou-se com solução de ácido clorídrico 1M até se retirar a piridina da fase orgânica. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de carbonato de sódio e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se uma película amarelada que não se conseguiu dissolver em diclorometano nem em metanol. O composto seco (0,0481 g) foi submetido a análise elementar (AE), cujos resultados obtidos não foram concordantes com a estrutura pretendida (tabela 2.2).

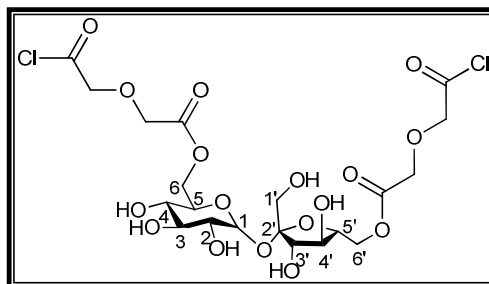
III.3.1.8. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(3-cloro-3-oxopropanoil)sacarose, 17e

Executaram-se os métodos gerais I e II na tentativa de síntese do composto **17e**, a partir da sacarose **7** e cloreto de malonilo **16e**. Ambos os métodos mostraram ser ineficazes na reacção de esterificação pretendida.



III.3.1.9. Tentativa de síntese de 6,6'-di-O-(2-(2-cloro-2-oxoetoxi)acetil)sacarose, 17f

Usando-se os métodos gerais I e II tentou-se esterificar a sacarose, **7**, nas posições 6 e 6' com cloreto de diglicolilo **17e**. Ambos os métodos foram infrutuosos na síntese de **17f**.



III.3.2. Derivatização da sacarose com grupos carbonato usando cloroformatos

III.3.2.1. Método geral I – temperatura ambiente

A uma solução de sacarose, **7**, ($0,200\text{ g}$, $5,85 \times 10^{-4}\text{ mol}$) em 1:1 H_2O / THF (2 mL , 10% m/m [sac]) juntou-se hidróxido de sódio (20 equiv, $0,283\text{ g}$) moído num almofariz e deixou-se sob agitação durante 5 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se o respectivo cloroformato (20 equiv), gota a gota durante 15 minutos. Ao se verificar o consumo total da sacarose ou a falta de evolução da reacção (em média 15 minutos) neutralizou-se o pH com ácido acético e extraíram-se os produtos com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à secura. O produto bruto foi dissolvido em Pyr (5 mL) e adicionou-se o anidrido acético (30 equiv, 2 mL). Quando a reacção se completou (em média 3h) juntou-se diclorometano à reacção e lavou-se com solução de ácido clorídrico 1M para retirar a Pyr da fase orgânica. De seguida lavou-se com carbonato de potássio e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto em cada caso foi submetido a c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

III.3.2.2. Método geral II – irradiação de microondas (MW)

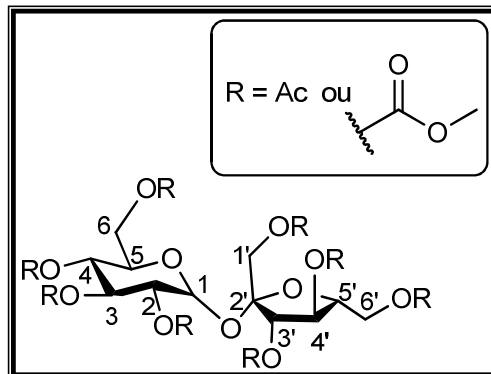
A uma solução de sacarose (0,200 g, $5,85 \times 10^{-4}$ mol) em 1:1 H₂O / THF (2 mL, 10% m/m [sac]) em agitação juntou-se hidróxido de sódio (20 equiv, 0,283 g). Após 5 minutos arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e adicionou-se lentamente e durante 15 minutos o respectivo clorofornato (20 equiv). O balão reaccional foi irradiado por microondas controlando-se a potência e a temperatura reaccional (300 W, 30°C). Quando se verificou por c.c.f. o consumo total da sacarose ou a falta de evolução da reacção (o tempo de reacção será indicado em cada caso) neutralizou-se o pH com ácido acético e extraíram-se os produtos com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à secura. O produto bruto foi dissolvido em Pyr (5 mL) e adicionou-se o anidrido acético (30 equiv, 2 mL). A reacção foi irradiada por microondas controlando-se a potência e a temperatura (300W, 30°C). Quando a reacção se completou (o tempo será indicado em cada caso), juntou-se diclorometano à reacção e lavou-se com solução de ácido clorídrico 1M. Seguidamente lavou-se com carbonato de potássio e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto em cada caso foi submetido a c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

III.3.2.3. Síntese de poli-metilcarbonatos derivados da sacarose, 19a

A reacção de formação do carbonato de metilo pelo método tradicional [temperatura ambiente (t. amb.)] usando o método geral I com clorofornato de metilo, **18a**, demorou 8 minutos até estar completa, isto é, até ter reagido toda a sacarose. Procedeu-se à reacção de acetilação, que demorou 3 horas. Observou-se uma única mancha por c.c.f. (1:2 Hex / AcOEt) e o produto bruto foi purificado por c.c. (sílica, 1:2 Hex / AcOEt), tendo-se isolado o produto **19a** (0,106 g). Pelo espectro de RMN, pôde-se observar a presença de vários compostos poli-substituídos derivados da sacarose.

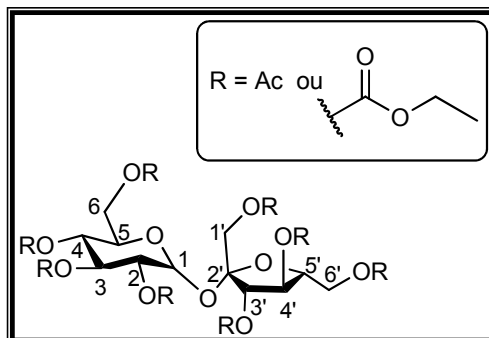
Procedeu-se à realização da reacção da sacarose com clorofornato de metilo, **18a**, pelo método geral II (300W, 30°C, 5 min) obtendo-se uma suspensão esbranquiçada. Após o tratamento da reacção, acetilou-se a mistura reaccional sob irradiação de microondas (300W, 30°C, 5 min). Observou-se uma única mancha por c.c.f. (1:2 Hex / AcOEt) e purificou-se por c.c. (sílica, 1:2 Hex / AcOEt) obtendo-se uma mistura de derivados da sacarose poli-substituída, **19a** (0,134 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,79 – 5,72 (m, H-1), 5,50 – 4,10 (m, H esqueleto da sacarose), 3,86 – 3,78 (m, C(O)OCH₃), 2,28 – 2,01 (m, Ac-H).



III.3.2.4. Síntese de poli-etilcarbonatos derivados da sacarose, 19b

Esterificou-se a sacarose com cloroformato de etilo, **18b**, pelo método geral I. Após 10 minutos verificou-se o consumo total da sacarose, tendo-se procedido em seguida à reacção de acetilação. Após 3h verificou-se por c.c.f. (1:1 Hex / AcOEt) o desaparecimento do composto inicial e a presença de uma única mancha. Tentou-se purificar o produto bruto por c.c. (sílica, 1:1 Hex / AcOEt), isolando-se o produto (0,108 g) que se verificou por RMN ser uma mistura de carbonatos derivados da sacarose, **19b**.

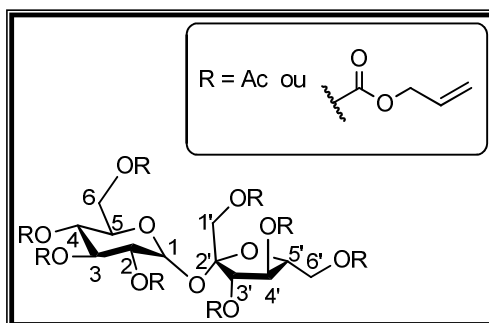


Procedeu-se à esterificação da sacarose com cloroformato de etilo, **18b**, pelo método geral II (300W, 30°C, 15 min) e de seguida à acetilação das posições livres (300W, 30°C, 5 min). Verificou-se a formação de um produto por c.c.f. (1:1 Hex / AcOEt) que foi purificado por c.c. (sílica, 2:1 → 1:1 Hex / AcOEt). Isolaram-se vários derivados de sacarose poli-substituída (0,082 g, **19b**) como se verificou pelo espectro de RMN.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,60 – 5,43 (m, H-1), 5,20 – 3,60 (m, H esqueleto da sacarose), 4,20 – 4,09 (m, C(O)OCH₂), 2,19 – 2,05 (m, Ac-H), 1,31 – 1,24 (m, C(O)OCH₂CH₃).

III.3.2.5. Síntese de poli-alilcarbonatos derivados da sacarose, 19c

Fazendo reagir a sacarose com cloroformato de alilo, **18c**, pelas condições reaccionais descritas no método geral I verificou-se o consumo total do material de partida, **7**, após 10 minutos. A posterior reacção de acetilação, no entanto, completou-se em 3h. Verificando-se a presença de um produto por c.c.f. procedeu-se à sua purificação por c.c. (sílica, 2:1 Hex / AcOEt) isolando-se o composto final (0,102 g). Pelo espectro de RMN verificou-se a poli-derivatização da sacarose, **19c**.

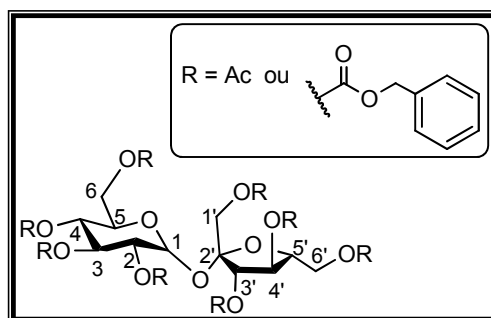


Procedendo-se à reacção da sacarose com cloroformato de alilo, **18c**, sob a irradiação de microondas, observou-se o consumo total da sacarose após 5 minutos (300W, 30°C, 5 min). A reacção de acetilação sob irradiação de microondas completou-se também em 5 minutos (300W, 30°C, 5 min) e observou-se por c.c.f. a formação de um produto (2:1 Hex / AcOEt). O produto bruto foi purificado por c.c. (sílica, 2:1 Hex / AcOEt) tendo-se obtido **19c** (0,032 g). No espectro de RMN observou-se a existência de vários compostos derivados da sacarose.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,92 – 5,91 (m, HC=), 5,59 – 5,17 (m, =CH₂), 5,87 – 5,07 (m, H-1), 4,83 – 3,43 (m, H esqueleto da sacarose), 4,82 – 4,63 (m, C(O)OCH₂) 2,19 – 2,05 (m, Ac-H).

III.3.2.6. Síntese de poli-benzilcarbonatos derivados da sacarose, 19d

Derivatizou-se a sacarose com cloroformato de benzilo, **18d**, pelo método geral I tendo-se a reacção completado em 5 minutos. Observou-se por c.c.f, (2:1 Hex / AcOEt) que a posterior reacção de acetilação se completou em 3h. O composto foi purificado por c.c. (2:1 Hex / AcOEt) e isolou-se a sacarose poli-substituída, **19d** (0,094 g).



Seguindo-se o procedimento do método geral II da reacção da sacarose com cloroformato de benzilo sob irradiação de microondas observou-se o consumo total da sacarose após 5 minutos de reacção (300W, 30°C, 5 min). A reacção de acetilação sob irradiação de microondas completou-se em 5 minutos (300W, 30°C, 5 min). Verificou-se por c.c.f. (2:1 Hex / AcOEt) a formação de um produto que se isolou por c.c. (2:1 Hex / AcOEt, 0,087 g). Pelo espectro de RMN verificou-se a existência de vários compostos derivados da sacarose, **19d**.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,30 – 7,25 (m, Ph-H), 5,41 – 5,13 (m, H-1), 5,12 – 5,00 (m, Ar-CH₂), 4,45 – 3,45 (H esqueleto da sacarose), 2,17 – 2,04 (m, Ac-H).

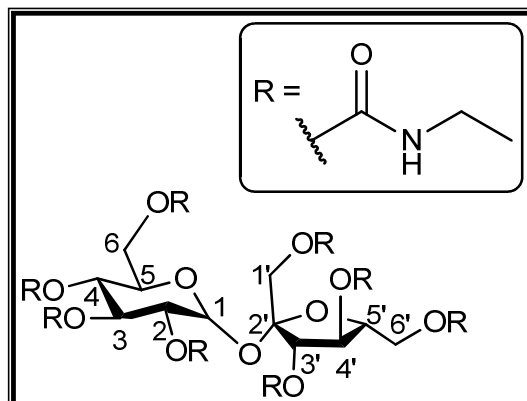
III.3.3. Derivatização da sacarose com isocianatos

III.3.3.1. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4',6'-octa-O-etilisocarbamatosacarose, 21

Método 1 (ineficaz): A uma solução de sacarose (0,100 g, 2,92x10⁻⁴ mol) em água destilada (1 mL, 10% [sac]) acertou-se o pH até 10 com solução aquosa de hidróxido de sódio 1M. Adicionou-se etilisocianato **20** (8 equiv 2,3x10⁻³ mol, 0,2 mL) lentamente. Não se observou a formação de qualquer produto.

Método 2 (ineficaz): Dissolveu-se a sacarose (0,100 g, 2,92x10⁻⁴ mol) numa mistura de 1:1 H₂O / tetrahidrofurano [(THF), 1 mL, 10 % m/m [sac]] e acertou-se o pH até 10 com solução de hidróxido de sódio 1M. Juntou-se etilisocianato (8 equiv, 2,3x10⁻³ mol, 0,2 mL) lentamente mantendo sempre o pH=10. Após 24h a sacarose ainda não tinha reagido pelo que se aqueceu a mistura a 60°C durante 3 horas, não havendo qualquer alteração na evolução da reacção.

Método 3 (eficaz): A uma solução de sacarose (1,000 g, $2,92 \times 10^{-3}$ mol) em Pyr (10,2 mL; [sac] = 10% m/m), sob agitação e em atmosfera de árgon juntou-se trietilamina (5 equiv, $1,5 \times 10^{-2}$ mol, 2,1 mL) e deixou-se a agitar durante 30 min. A reacção foi arrefecida em banho de gelo e adicionou-se etilisocianato **20** (12 equiv, $3,51 \times 10^{-2}$ mol, 2,8 mL) gota a gota durante 15 minutos. Após 28h de reacção observou-se a ausência de sacarose pelo que se evaporou a Pyr com o auxílio de tolueno até à secura. O produto bruto foi purificado por c.c.



(sílica, éter \rightarrow AcOEt). Isolaram-se 2,380 g do produto **21** sob a forma de um sólido branco ($2,6 \times 10^{-3}$ mol, 89%) e 0,055 g de um produto secundário não identificado sob a forma de um óleo espesso incolor.

Método 4 (eficaz): A uma mistura de sacarose (0,050 g, $1,46 \times 10^{-4}$ mol) em Pyr (0,45 mL; [sac] = 10% m/m), sob agitação e em atmosfera de árgon adicionou-se trietilamina (5 equiv, $7,31 \times 10^{-4}$ mol, 0,1 mL). Após 30 min a mistura reaccional foi arrefecida em banho de gelo e juntou-se o etilisocianato (12 equiv, $1,75 \times 10^{-3}$ mol, 0,14 mL) durante 15 min. O balão reaccional foi irradiado sob microondas (300 W, 105°C, 15 min). Evaporou-se a Pyr com o auxílio de tolueno e o produto foi purificado por c.c. (sílica, éter \rightarrow AcOEt) tendo-se isolado **21** (0,093 g, 69%) e recuperou-se sacarose que não reagiu (0,0133 g, 1,3%).

Rf=0,68 em éter etílico; $[\alpha]_D^{34^\circ} = +14,72^\circ$ (c. 1 CHCl₃); p.f. 113-115°C; **IV** (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3334 (m, estiramento N-H), 2975, 2935 (fr, estiramento C-H), 1708 (f, estiramento C=O), 1533 (f, estiramento N-H), 1452, 1381, 1359 (fr, estiramento C-H), 1250 (f, estiramento assimétrico N-CO-O), 969 (m, estiramento simétrico N-CO-O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,25 (1H, s, N-H), 6,10 (1H, s, N-H), 5,80 (2H, s, N-H), 5,62 (1H, s, H-1), 5,53 (2H, s), 5,32 – 5,27 (1H, m, H-3), 5,09 (1H, s, N-H), 4,93 – 4,91 (2H, m, N-H), 4,84 (1H, s, N-H), 4,72 (1H, t, J = 9,78 Hz, H-4), 4,65 (1H, d, J = 7,7 Hz, H-2), 4,40 – 4,23 (5H, m, H-5 entre outros), 4,09 (2H, m), 3,93 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,19 – 3,17 (16H, m, CH₂), 1,18 – 1,07 (24H, m, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 156,5, 156,4, 155,7, 155,0, 154,9, 154,6 (C=O), 102,6 (C-2'), 91,0 (C-1), 78,2; 77,3; 75,6 (C-3', C-4', C-5'), 71,4 (C-2), 70,8 (C-3), 69,8 (C-4), 68,3 (C-5), 63,4; 63,3; 62,6 (C-1', C-6, C-6'), 36,0 – 35,8 (CH₂), 16,2 – 14,1 (CH₃).

III.3.4. Esterificação da sacarose com ácidos pela reacção de Mitsunobu

III.3.4.1. Método geral I – temperatura ambiente

A uma solução de sacarose (1,000 g, $2,92 \times 10^{-3}$ mol) em DMF (15 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon adicionou-se trifenilfosfina (Ph₃P, 4 equiv, 3,068 g) e o ácido respectivo (3 equiv, $8,77 \times 10^{-3}$ mol). Após dissolução dos reagentes, a mistura reaccional foi colocada em

banho de gelo e adicionou-se lentamente di-isopropilazocarboxilato (DIAD, 4 equiv, $8,77 \times 10^{-3}$ mol, 2,3 mL). Ao se observar a falta de evolução de reacção adicionou-se água destilada e a fase aquosa foi lavada com diclorometano até que o diclorometano da lavagem se mantivesse incolor. Evaporou-se a fase aquosa até à secura, o produto bruto foi dissolvido em Pyr (15 mL) e adicionou-se lentamente anidrido acético (30 equiv, 10 mL) para a reacção de acetilação. Ao se verificar por c.c.f. o fim da reacção (1:2 Hex / AcOEt) evaporou-se a mistura reaccional à secura com o auxílio de tolueno. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e isolado por c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

Considere-se o **método geral Ia)** como o procedimento experimental descrito no método geral I mas usando-se $\frac{1}{10}$ das quantidades mencionadas: A uma solução de sacarose (0,1 g, $2,92 \times 10^{-4}$ mol) em DMF (5 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon adicionou-se a trifetilfosfina Ph_3P (4 equiv, 0,3068 g) e o ácido respectivo (3 equiv, $8,77 \times 10^{-4}$ mol). Após dissolução dos reagentes a mistura reaccional foi colocada em banho de gelo e adicionou-se lentamente o di-isopropilazocarboxilato, DIAD (4 equiv, $8,77 \times 10^{-4}$ mol, 0,2 mL). Ao se observar a falta de evolução de reacção adicionou-se água destilada e a fase aquosa foi lavada com diclorometano até que o diclorometano da lavagem se mantivesse incolor. Evaporou-se a fase aquosa até à secura, o produto bruto foi dissolvido em Pyr (5 mL) e adicionou-se lentamente anidrido acético (30 equiv, 1 mL) para a reacção de acetilação. Ao se verificar por c.c.f. o fim da reacção (1:2 Hex / AcOEt) evaporou-se a mistura reaccional à secura com o auxílio de tolueno. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e isolado por c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

III.3.4.2. Método geral II – irradiação de microondas

Dissolveu-se a sacarose (1,000 g, $2,93 \times 10^{-3}$ mol) em DMF (15 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon. A Ph_3P (4 equiv, 3,068 g) foi adicionada bem como o ácido respectivo (3 equiv, $8,77 \times 10^{-3}$ mol). Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e juntou-se lentamente DIAD (4 equiv, $8,77 \times 10^{-3}$ mol, 2,3 mL). A reacção foi irradiada por microondas, controlando-se a potência e a temperatura (300W, 145°C, tempo de reacção indicado em cada caso). Ao se verificar a ausência de evolução da reacção adicionou-se água e lavou-se com diclorometano até este se manter incolor. Evaporou-se a fase aquosa à secura, dissolveu-se em Pyr (15 mL) e, sob agitação e em atmosfera de árgon, adicionou-se lentamente o anidrido acético (30 equiv, 10 mL) e irradiou-se a mistura reaccional por microondas até ao consumo total dos açúcares de partida (300W, 30°C, 5 min). Evaporou-se o solvente à secura com o auxílio de tolueno. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e purificado por c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

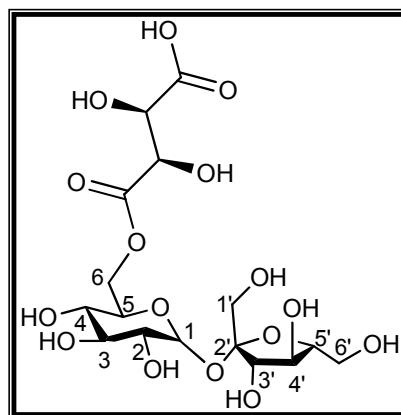
Considere-se o **método geral IIa)** como o procedimento experimental descrito no método geral I mas usando-se $\frac{1}{10}$ das quantidades mencionadas: dissolveu-se a sacarose (0,100 g, $2,93 \times 10^{-4}$ mol) em DMF (5 mL) sob agitação e em atmosfera de árgon. A Ph_3P (4

equiv, 0,307 g) foi adicionada bem como o respectivo ácido (3 equiv, $8,77 \times 10^{-4}$ mol). Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e juntou-se lentamente DIAD (4 equiv, $8,77 \times 10^{-4}$ mol, 0,2 mL). A reacção foi irradiada por microondas controlando-se a potência e a temperatura (300W, 145°C, tempo de reacção indicado em cada caso). Ao se verificar a ausência de evolução da reacção adicionou-se água e lavou-se com diclorometano até este se manter incolor. Evaporou-se a fase aquosa à secura, dissolveu-se em Pyr (5 mL), adicionou-se lentamente o anidrido acético (30 equiv, 10 mL) e irradiou-se a mistura reaccional por microondas até ao consumo total dos açúcares de partida (300W, 30°C, 5 min). Evaporou-se o solvente à secura com o auxílio de tolueno. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e purificado por c.c. (sílica, eluente indicado em cada caso).

III.3.4.3. Tentativa de síntese de 6-O-(3-carboxi-2,3-dihidroxipropanoil)sacarose, **23a**

Tentou-se sintetizar o composto **23a** pelo método geral Ia) com ácido L-tartárico, **22a**, no entanto não se verificou a formação de qualquer produto após 7 dias sob agitação pelo que se colocou a mistura reaccional sob refluxo. Após 4-5h de reacção não se observou qualquer evolução por c.c.f., tendo-se parado a reacção e recuperado a sacarose (0,0665 g, 66%).

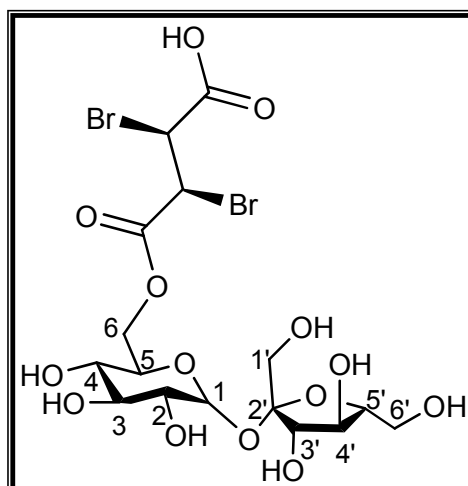
Tentou-se sintetizar o composto **23a** pelo método geral IIa) (300W, 145°C, 20 min) no entanto não se observou por c.c.f. a formação de qualquer produto da reacção e a sacarose foi recuperada (0,088 g, 88%).



III.3.4.4. Tentativa de síntese de 6-O-(2,3-dibromo-3-carboxipropanoil)sacarose, **23b**

Efectuando-se o procedimento do método geral Ia) para a síntese de **23b** fazendo reagir a sacarose, **7**, com ácido 2,3-dibromosuccínico, **22b**, não se observou a formação de qualquer produto após 7 dias de reacção. Colocou-se o balão reaccional sob refluxo e controlou-se a evolução da reacção por c.c.f. Como não houve alterações após 5h, parou-se a reacção e recuperou-se a sacarose (0,092 g, 92%).

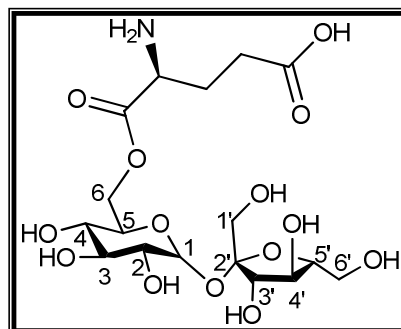
Pelo método geral IIa) (300W, 145°C, 25 min) também não se conseguiu sintetizar com sucesso o



composto pretendido e recuperou-se a sacarose (0,084 g, 84%).

III.3.4.5. Tentativa de síntese de 6-O-((S)-2-amino-4-carboxibutanoil)sacarose, 23c

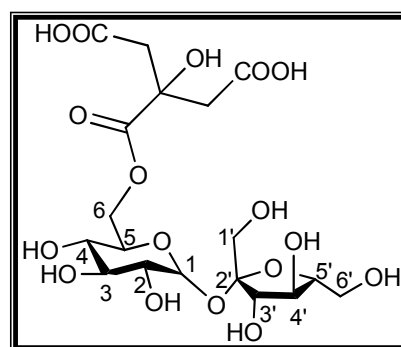
Tentou-se sintetizar o composto **23c** recorrendo ao método geral IIa) (300W, 145°C, 20 min) pela esterificação da sacarose, **7**, com ácido L-glutâmico, **22c**, no entanto não se observou, por c.c.f. a formação de qualquer produto. A sacarose foi recuperada (0,087 g, 87%).



III.3.4.6. Tentativa de síntese de 6-O-(3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoil)sacarose, 23d

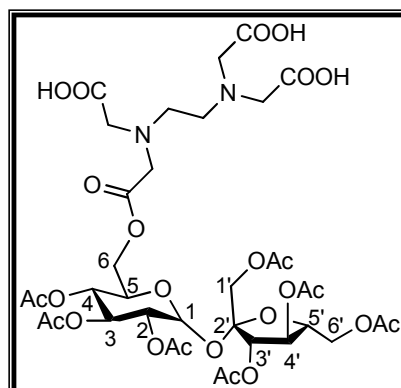
Seguindo o procedimento descrito no método geral Ia) tentou-se sintetizar o composto **23d** esterificando a sacarose, **7**, com ácido cítrico, **22d**. Após 7 dias sob agitação e em atmosfera de argon, a sacarose continuava por reagir pelo que se colocou a mistura reaccional em refluxo durante 2h, não havendo qualquer evolução na reacção. Recuperou-se a sacarose (0,069 g, 69%).

Também se tentou sintetizar o composto **23d** pelo método geral IIa) (300W, 145°C, 35 min) com ácido cítrico, no entanto não se observou a formação de qualquer produto.



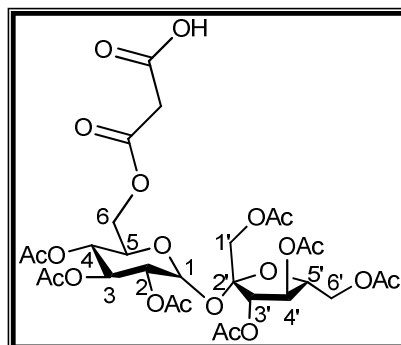
III.3.4.7. Tentativa de síntese de 6-O-(2-((2-(bis(carboximetil)amino)etil)(carboximetil)amino)acetil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, 23h

Executando-se o procedimento experimental IIa) tentou-se sintetizar o composto **23h** fazendo reagir a sacarose com ácido etilenodiaminotetra-acético, **1** (300W, 145°C, 15 min). Não se observou a formação de qualquer produto pelo que não se deu continuidade ao procedimento, tendo-se recuperado a sacarose (0,097 g, 97%).



III.3.4.8. Síntese de 6-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, **24e**

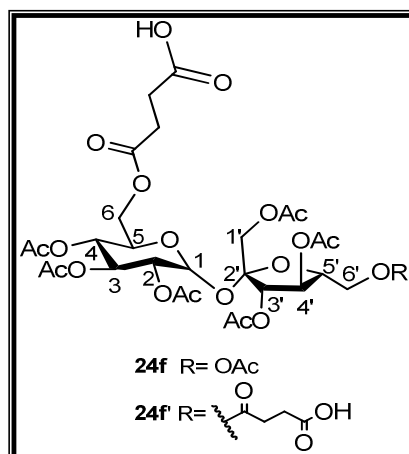
Tentou-se sintetizar o composto **24e** pelo método geral I, com ácido malónico, **22e**, no entanto após 7 dias não se observou, por c.c.f. (5:2:1 AcOEt / MeOH / H₂O), a formação de qualquer produto. A mistura reaccional foi então submetida a refluxo. Após 1h verificou-se a formação de um produto menos polar que a sacarose. Ao fim de 2h arrefeceu-se a reacção e procedeu-se ao tratamento da reacção. Dissolveu-se a mistura em Pyr (15 mL), juntou-se anidrido acético (10 mL) e deixou-se a reagir sob agitação em atmosfera de árgon de um dia para o outro. Evaporou-se a Pyr com o auxílio de tolueno. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano e tentou-se purificar o composto por c.c. (sílica, 1:1 Hex / AcOEt). Isolou-se a sacarose octa-acetilada (1,037 g, 52%) e um composto menos polar (0,372 g, 18% bruto) que se verificou por RMN ser o composto pretendido **24e**. No entanto o espectro apresenta outras impurezas, não se obtendo uma satisfatória purificação do composto.



Esterificou-se a sacarose com o ácido malónico, **22e**, pelo método geral II (300W, 145°C, 10 min) e posteriormente acetilaram-se as posições livres (300W, 30°C, 5 min). Após o tratamento da reacção tentou-se purificar o composto obtido por c.c. (sílica, 1:1 → 1:2 Hex / AcOEt). Isolou-se a sacarose octa-acetilada (0,1945 g, 10%) e o produto **24e** pretendido (0,489 g, 23% bruto). O espectro, contudo, apresenta outras impurezas. Procedeu-se a uma segunda purificação por c.c. (sílica, 1:1 Hex / AcOEt) que se mostrou igualmente infrutífera no isolamento do composto **24e**.

III.3.4.9. Síntese de 6-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose (**24f**) e 6,6'-di-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,1',3',4',hexa-O-acetilsacarose (**24f'**)

Sintetizou-se o composto **24f** fazendo reagir a sacarose, **7**, com ácido succínico, **22f**, como descrito pelo método geral I. A reacção de esterificação à temperatura ambiente e em atmosfera de árgon parou de evoluir ao fim de 5 dias. A posterior reacção de acetilação demorou 24h. O produto bruto foi purificado por c.c. (sílica, 1:2 Hex / AcOEt). Isolaram-se os compostos **24f** (0,185 g, 8,6%) sob a forma de um sólido branco e **24f'** (0,500 g, 20,4%) sob a forma de um sólido branco e sacarose octa-acetilada (0,783 g, 39,5%) sob a forma de um sólido branco.



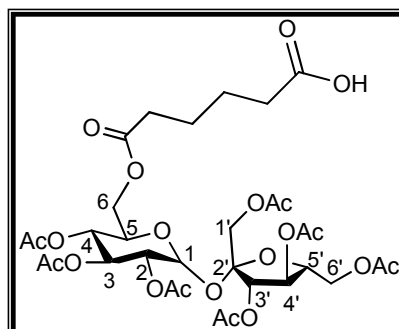
Seguindo-se o procedimento descrito pelo método geral II esterificou-se a sacarose com ácido succínico, **22f** (300W, 105°C, 10 min) e acetilaram-se os hidroxilos livres (300W, 30°C, 5 min). O produto resultante foi purificado por c.c. (sílica, 1:1 → 1:2 Hex / AcOEt). Isolaram-se **24f** (0,062 g, 2,9%) sob a forma de um sólido branco e sacarose octa-acetilada (0,876 g, 44%).

24f: Rf=0,63 em 1:2hex / AcOEt; $[\alpha]_D^{31^\circ} = +54,65^\circ$ (c. 1 CHCl₃); p.f. 170-172°C; **IV** (KBr), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3380 (fr, estiramento COO-H), 2956 (f, estiramento C-H), 1756, 1742 (f, estiramento C=O), 1379 (m, estiramento C-H₂), 1256 (l, estiramento C-O ésteres metílicos), 1187 (fr, estiramento CO-O), 1169 (fr, estiramento O-C-C), 1033 (l, estiramento C-O), 940, 921, 897 (m, OC-OH e C-C); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,64 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-1), 5,45 (1H, t, J = 9,9 Hz, H-3), 5,27 (1H, d, J = 2,4 Hz, H-3'), 5,09 (1H, q, J = 4,3 Hz, H-4'), 4,84 (1H, t, J = 12, H-4), 4,71 (1H, dd, J = 10,4, e 3,6 Hz, H-2), 4,54 (1H, dd, J = 4,45 e 8 Hz, H-6'A), 4,45 – 4,30 (3H, m, H-1' e H-6A), 4,20 (1H, t, J = 8,6 Hz, H-5), 4,16 – 4,01 (2H, m, H-5' e H-6'B), 4,02 – 3,91 (1H, m, H-6B), 2,82 – 2,46 (4H, m, CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 2,12 (3H, s, CH₃), 2,09 (3H, s, CH₃), 2,09 (3H, s, CH₃), 2,07 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s, CH₃), 2,01 (3H, s, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 171,8 (C=O-6); 171,2, 170,8, 170,3, 170,2, 169,9, 169,8, 169,4 (C=O dos acetilos e do ácido), 104,7 (C-2'), 90,7 (C-1), 80,1 (C-5'), 76,7 (C-3'), 76,1 (C-4'), 70,6 (C-2), 70,1 (C-5), 69,5 (C-4), 68,9 (C-3), 64,5 (C-6'), 64,2 (C-6), 61,2 (C-1'), 29,8 (CH₂), 29,4 (CH₂), 21,1, 20,7, 20,7, 20,6, 20,5, 20,5, 20,4 (CH₃).

24f': Rf=0,24 em AcOEt; **IV** (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3465 (fr, estiramento COO-H), 2962 (f, estiramento C-H), 1746 (f, estiramento C=O), 1370 (m, estiramento C-H₂), 1225 (l,f, estiramento C-O ésteres metílicos), 1160 (m, estiramentos CO-O e O-C-C), 1041 (m, estiramento C-O); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5,68 (1H, s, H-1), 5,45 – 5,41 (2H, m, H-3 e H-3'), 5,13 – 5,04 (1H, m, H-4'), 4,88 – 4,86 (1H, m, H-4), 4,37 – 4,09 (9H, m, H-2, 2xH-6, 2xH-6', 2xH-1, H-5, H-5'); 2,84 – 2,44 (8H, m, CH₂), 2,26 – 1,90 (18H, m, CH₃); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 175,5, 174,8 (O-C=O-6 e 6'), 171,9 – 168,6 (C=O dos acetilos e dos ácidos), 104,0 (C-2'), 89,8 (C-1), 78,9 (C-5'), 76,9 (C-3'), 75,7 (C-4'), 75,0 (C-2), 70,2 (C-5), 69,5 (C-4), 68,4 (C-3), 68,1 (C-6'), 63,5 (C-6), 62,0 (C-1'), 28,9 – 28,2 (CH₂), 20,9 – 20,5 (CH₃).

III.3.4.10. Síntese de 6-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,1',3',4',6'-hepta-O-acetilsacarose, **24g**

Esterificou-se em 4 dias e à temperatura ambiente, a sacarose, **7**, com ácido adípico, **22g**, seguindo-se o procedimento descrito no método geral I. A acetilação demorou 24h a se completar. O composto obtido foi purificado por c.c. (sílica, AcOEt) e isolou-se o composto **24g** (0,057 g, 2,5%) e sacarose octa-acetilada (1,116 g, 56%).



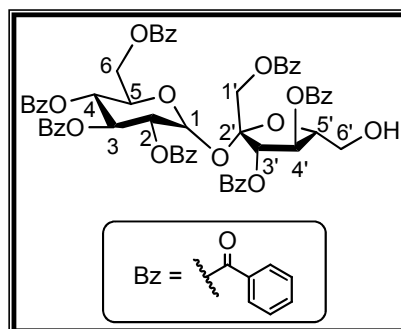
Procedendo-se ao método geral II, esterificou-se a sacarose, **7**, com ácido adípico, **22g**, (300 W, 145°C, 20 min). A posterior acetilação com anidrido acético foi realizada sob irradiação de microondas (300 W, 30°C, 5 min). Tentou-se purificar o produto obtido por c.c. (2x, sílica, AcOEt), não se conseguindo atingir esse objectivo.

$R_f=0,62$ em AcOEt; **IV** (NaCl), ν_{\max} (cm^{-1}): 2957 (fr, estiramento C-H), 1747 (f, estiramento C=O), 1371 (m, estiramento C-H₂), 1224 (l,f, estiramento C-O ésteres metílicos), 1039 (m, estiramentos CO-O e O-C-C); **¹H-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 5,69 (1H, d, $J = 3,7$ Hz, H-1), 5,49 – 5,40 (2H, m, H-3, H-3'), 5,36 (1H, t, $J = 5,6$ Hz, H-4'), 5,08 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4), 4,87 (1H, dd, $J = 10,4, 3,7$ Hz, H-2), 4,38 – 4,10 (8H, m, H-5, H-6, H-1', H-5', H-6'), 2,43 – 2,29 (4H, m, C(O)CH₂), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,12 (6H, s, CH₃), 2,11 (3H, s, CH₃), 2,10 (3H, s, CH₃), 2,04 (3H, s, CH₃), 2,02 (3H, s, CH₃), 1,69 – 1,54 (4H, m, C(O)CH₂CH₂); **¹³C-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 173,1 (O-C=O), 172,9 (C=O ácido), 170,5, 170,2, 170,1, 170,1, 169,9, 169,7, 169,5 (C=O acetilos), 104,1 (C-2'), 90,00 (C-1), 79,2 (C-5'), 75,7 (C-3'), 75,1 (C-4'), 70,3 (C-2), 69,7 (C-3), 68,5 (C-5), 68,1 (C-4), 63,6, 62,8, 61,5 (C-6, C-6', C-1'), 34,3, 33,5 (CH₂), 24,4, 24,1 (CH₂), 20,7, 20,7, 20,7, 20,7, 20,6 (CH₃).

III.3.5. Esterificação de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **27**

O composto **27** (1,000 g) estava disponível no laboratório e foi sintetizado conforme os procedimentos disponíveis na literatura (M.T. Barros et al., 2000). Purificou-se por c.c. (sílica, 3:1 Hex / AcOEt) e isolaram-se 0,990 g de **27** sob a forma de um sólido branco.

¹H-RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8,09 – 7,13 (35H, m, Ar), 6,27 – 6,16 (2H, m, H-1 e H-3), 6,05 – 5,97 (1H, t, $J = 8$ Hz, H-4'), 5,94 (1H, d, $J = 5,8$ Hz, H-3'), 5,75 (1H, t, $J = 10$ Hz, H-4), 5,31 (1H, dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz, H-2), 4,70 (1H, d, $J = 11,7$ Hz, H-6_A), 4,55 (2H, t, $J = 10,7$ Hz, H-5 e H-6_B), 4,23 – 4,06 (3H, m, H-5' e 2xH-1'), 3,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 2xH-6'); **¹³C-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 166,9, 166,0, 165,6, 165,5, 165,5, 165,0 (Ph-C=O), 134,0 – 128,1 (Ph-C), 104,4 (C-2'), 90,8 (C-1), 81,6 (C-5'), 78,1 (C-3'), 74,9 (C-4'), 72,0 (C-2), 69,8 (C-3), 69,3 (C-5), 68,6 (C-4), 65,7 (C-6), 61,8 (C-1'), 60,6 (C-6').

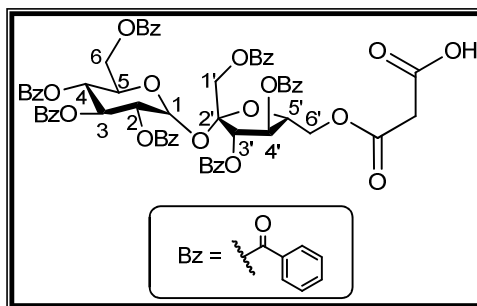


III.3.5.1. Síntese de 6'-O-(2-carboxiacetil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **28**

O ácido malónico, **22e**, (2 equiv, $3,74 \times 10^{-4}$ mol, 0,097 g) foi dissolvido em DMF (5 mL) sob agitação e em atmosfera de argon. A mistura reaccional foi arrefecida em banho de gelo e adicionou-se DCC (2 equiv, $3,74 \times 10^{-4}$ mol, 0,079 g) e DMAP (2 equiv, $3,74 \times 10^{-4}$ mol, 0,046 g). Após 30 min em agitação adicionou-se a sacarose hepta-benzoilada, **27** ($1,87 \times 10^{-4}$ mol, 0,202 g). A reacção ficou a reagir durante a noite. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o

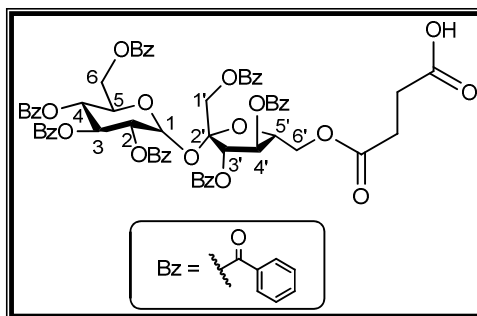
solvente até à secura. Após dissolução em diclorometano o produto foi purificado por c.c.p. (2 placas, 2:1 Hex / AcOEt) tendo-se isolado o composto **28** pretendido (0,137 g, 64%) sob a forma de um sólido branco.

Rf=0,27 em 2:1hex / AcOEt; **p.f.** 62-64°C; **IV** (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3381 (fr, estiramento COO-H), 2932 (fr, estiramento C-H incluindo os aromáticos), 1729 (f, estiramento C=O), 1601, 1584 (fr, C-C ar), 1269 (f, estiramento assimétrico CO-O), 1094 (f, estiramento assimétrico O-C-C) 708 (f, C-H₂); **¹H-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 8,17 – 7,10 (35H, m, Ph-H), 6,20 (2H, t, J = 10,0 Hz, H-3), 6,13 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1), 5,95 (1H, d, J = 5,8 Hz, H-3'), 5,89 (1H, t, J = 5,7 Hz, H-4'), 5,76 (1H, t, J = 9,9 Hz, H-4), 5,42 (1H, dd, J = 10,4, 3,5 Hz, H-2), 4,73 – 4,57 (2H, m, H-5 e H-6_A), 4,56 (1H, d, J = 11,9 Hz, H-6_B), 4,45 – 4,28 (5H, m, 2xH-1', H-5', 2xH-6'), 2,08 (2H, s, CH₂); **¹³C-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 170,6 (C=O do ácido e do éster), 166,7 – 165,1 (Ph-C=O), 133,9 – 128,0 (Ph-C), 90,7 (C-1), 78,7 (C-5'), 77,4 (C-3'), 75,7 (C-4'), 71,3 (C-2), 70,1 (C-3), 69,2 (C-5), 69,0 (C-4), 65,1 (C-6), 63,2 (C-6'), 62,3 (C-1'), 20,8 (CH₂).



III.3.5.2. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **29**

Dissolveu-se o ácido succínico, **22f** (2 equiv, $3,74 \times 10^{-4}$ mol, 0,044 g) em DMF (5 mL) sob agitação e atmosfera de argón. Arrefeceu-se a mistura reaccional em banho de gelo e juntou-se DCC (2 equiv, $3,73 \times 10^{-4}$ mol, 0,077 g) e DMAP (2 equiv, $3,73 \times 10^{-4}$ mol, 0,048 g). Deixou-se reagir durante 30 min, adicionou-se a sacarose hepta-benzoilada **27** ($1,87 \times 10^{-4}$ mol, 0,202 g) e deixou-se a reagir durante



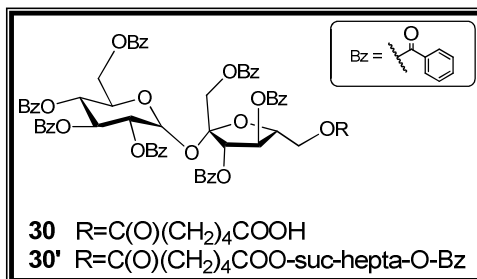
a noite. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o solvente até à secura. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e purificado por c.c.p. (2 placas, 8:0,5 CHCl₃ / MeOH) tendo-se isolado **29** (0,130 g, 59%).

Rf=0,65 em 8:0,5 CHCl₃ / MeOH; **p.f.** 68-70°C; **IV** (NaCl), $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3384 (fr, estiramento COO-H), 2926 (fr, estiramento C-H incluindo os aromáticos), 1728 (f, estiramento C=O), 1601 (fr, C-C ar), 1268 (f, estiramento assimétrico CO-O), 1094 (f, estiramento assimétrico O-C-C) 708 (f, C-H₂); **¹H-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 8,32 – 7,13 (35H, m, Ph-H), 6,18 (1H, t, J = 10,0 Hz, H-3), 6,11 (1H, d, J = 3,2 Hz, H-1), 5,94 (1H, d, J = 5,8 Hz, H-3'), 5,91 – 5,84 (1H, m, H-4'), 5,75 (1H, t, J = 9,9 Hz, H-4), 5,43 (1H, dd, J = 10,3 e 3,6 Hz, H-2), 4,72 – 4,62 (2H, m, H-6_A, H-5), 4,54 (1H, d, J = 11,9 Hz, H-6_B), 4,45 – 4,25 (5H, m, H-5', 2xH-6', 2xH-1'), 2,77 – 2,47 (4H, m, CH₂); **¹³C-RMN** (CDCl_3) δ (ppm): 166,2 – 165,1 (Ph-C=O, C=O-6 éster e

ácido), 133,7 – 127,6 (Ph-C), 104,4 (C-2'), 90,7 (C-1), 78,7 (C-5'), 77,4 (C-3'), 75,6 (C-4'), 71,3 (C-2), 70,1 (C-3), 69,1 (C-5), 69,0 (C-4), 65,1 (C-6), 63,5, 62,4 (C-6' e C-1'), 29,1 (CH₂).

III.3.5.3. Síntese de 6'-O-(5-carboxipentanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoílsacarose, **30** e de bis(6'-O-(2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzoíl)sacarose)adipato, **30'**

A uma mistura de ácido adípico, **22g** (2 equiv, $3,74 \times 10^{-4}$ mol, 0,055 g) e DMF (5 mL) em banho de gelo, sob agitação e em atmosfera de argon adicionou-se DCC (3 equiv, $5,48 \times 10^{-4}$ mol, 0,113 g) e DMAP (3 equiv, $5,87 \times 10^{-4}$ mol, 0,072 g). Após 30 min a reagir, adicionou-se a sacarose hepta-benzoilada **27** ($1,87 \times 10^{-4}$ mol, 0,195 g) e deixou-se a reagir até ao dia seguinte. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada até à secura. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano e purificado por c.c.p. (2 placas, 2x 2:1 Hex / AcOEt). Isolaram-se dois produtos: o composto **30** pretendido sob a forma de um óleo incolor (0,041 g, 18%) e o composto **30'** que se observou por RMN ser o adipilo ligado a duas unidades de açúcar (sólido branco, 4%).



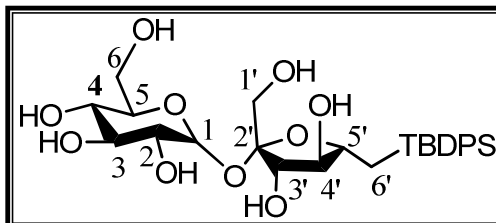
30: R_f=0,72 (50:1 CHCl₃ / MeOH); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,20 – 7,14 (35H, m, Ph-H), 6,18 (1H, t, J = 10,0 Hz, H-3), 6,12 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1), 5,95 (d, J = 5,8 Hz, H-3'), 5,88 (t, J = 5,7 Hz, H-4'), 5,76 (t, J = 9,9 Hz, H-4), 5,42 (dd, J = 10,4, 3,5 Hz, H-2), 4,73 – 4,62 (2H, m, H-5, H-6_A), 4,54 (1H, d, J = 11,9 Hz, H-6_B), 4,47 – 4,27 (5H, m, H-5', 2xH-6', 2xH-1'), 2,41 – 2,30 (4H, m, C(O)-CH₂), 1,84 – 1,44 (4H, m, C(O)CH₂CH₂); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 172,9 (C=O-6), 166,1 – 164,9 (Ph-C=O), 154,1 (C=O ácido), 134,8 – 126,3 (Ph-C), 104,4 (C-2'), 90,6 (C-1), 78,8 (C-5'), 77,1 (C-3'), 75,7 (C-4'), 71,3 (C-2), 70,0 (C-3), 69,1 (C-5), 69,0 (C-4), 65,1 (C-6), 63,2, 62,3 (C-6, C-1'), 33,9, 33,6 (C(O)-CH₂), 25,5, 25,3 (C(O)CH₂CH₂).

30': R_f=0,044 (50:1 CHCl₃ / MeOH); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8,26 – 7,02 (70H, m, Ph-H), 6,19 (2H, t, J = 10,0 Hz, 2xH-3), 6,12 (2H, d, J = 3,6 Hz, 2xH-1), 5,94 (2H, d, J = 5,6 Hz, 2xH-3'), 5,86 (2H, t, J = 5,7 Hz, 2xH-4'), 5,78 – 5,73 (2H, m, 2xH-4), 5,42 (2H, dd, J = 10,4, 3,5 Hz, 2xH-2), 4,70 – 4,65 (4H, m, 2xH-5, 2xH-6_A), 4,54 (2H, d, J = 12,0 Hz, 2xH-6_B), 4,48 – 4,24 (20H, m, 2xH-5', 4xH-6', 4xH-1'), 2,38 – 2,24 (4H, m, C(O)-CH₂), 1,95 – 1,70 (4H, m, C(O)CH₂CH₂); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 173,0, 172,8 (C=O éster e do ácido), 166,0 – 165,1 (Ph-C=O), 134,0 – 128,3 (Ph-C), 104,5 (C-2'), 90,7 (C-1), 78,8 (C-5'), 77,4 (C-3'), 75,9 (C-4'), 71,3 (C-2), 70,1 (C-3), 69,2 (C-5), 69,0 (C-4), 65,1 (C-6), 63,3, 62,3 (C-6', C-1'), 33,6, 33,4 (C(O)-CH₂), 24,8, 24,7 (C(O)CH₂CH₂).

III.3.6. Esterificação da sacarose com o anidrido succínico – via protecção – desprotecção com grupos benzilo

III.3.6.1. Síntese de 6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, 9

A uma solução de sacarose, **7** (5,0 g, 15×10^{-3} mol) em Pyr (80 mL), adicionou-se com agitação, à temperatura ambiente, TBDPSCI (1 equiv, 3,8 mL) e uma quantidade catalítica de DMAP. A reacção foi monitorizada por c.c.f. (10:10:1 AcOEt / Acetona / H₂O) e quando surgiu o produto secundário menos

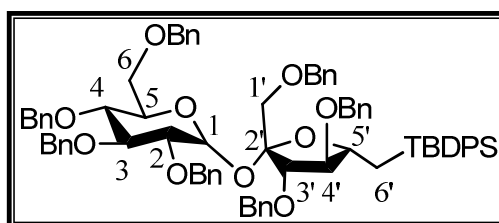


polar, 6,6'-di-O-tert-butildifenilsilil-sacarose (R_f 0,59, 5h), evaporou-se o solvente, adicionando três porções de tolueno. O produto de reacção foi purificado por c.c (eluente AcOEt / Acetona / H₂O 100:100:1), obtendo-se o composto **9** (5,250 g, 60%) sob a forma de um sólido branco.

R_f=0,35 em 10:10:1 AcOEt / Acetona / H₂O; ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (4H, m, Ar), 7,34 (6H, m, Ar), 5,18 (1H, s, H-1), 4,13 – 3,39 (13H, m, H esqueleto da sacarose), 1,03 (9H, s, 9xH-8); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 135,1 – 127,9 (Ph-C), 104,4 (C-2'), 91,5 (C-1), 82,2 – 70,0 (C esqueleto da sacarose), 65,7 (C-1'), 62,1, 60,8 (C-6 e C-6'), 26,7 (Si-C), 18,9 (CH₃).

III.3.6.2. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzil-6'-O-tert-butildifenilsililsacarose, 10

A uma solução do composto **9** (1,043 g, $1,80 \times 10^{-3}$ mol) em DMF (20 mL), adicionou-se com agitação, à temperatura ambiente, uma quantidade catalítica de (n-Bu)₄N⁺I⁻. A solução foi colocada em gelo, adicionando-se cuidadosamente NaH (11,2 equiv, 1,000 g). A mistura reaccional foi mantida



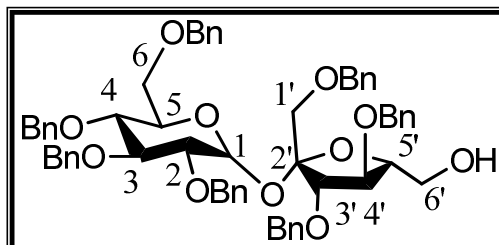
nestas condições durante 20 min. Adicionou-se lentamente brometo de benzilo (14 equiv, 3,0 mL) e deixou-se reagir à temperatura ambiente controlando-se a evolução da reacção por c.c.f. (10:10:1 AcOEt / Acetona / H₂O). Quando se esgotou o material de partida, **9**, extraiu-se com éter dietílico e lavou-se a fase orgânica com água até neutralizar o pH da fase aquosa. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e após evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo, que foi posteriormente purificado por c.c. (sílica, 5:1 Hexano / AcOEt) tendo-se obtido o produto **10** (1,640 g, 75%) sob a forma de um óleo amarelo.

R_f=0,54 em 3:1 Hex / AcOEt; ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,68 – 7,12 (45H, m, Ar), 5,77 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1), 4,83 – 3,28 (13H, H esqueleto da sacarose), 4,72 – 4,33 (14H, m, H-9), 1,05 (9H, s, 9xH-8); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 138,9 – 127,4 (Ph-C), 104,6 (C-2'), 89,8 (C-1),

84,2 – 70,6 (C esqueleto da sacarose e Ph-CH₂), 68,4, 65,0 (C-6 e C-6'), 26,9 (Si-C), 19,3, (CH₃).

III.3.6.3. Síntese de 2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 11

Preparou-se uma solução do composto **10** (1,640 g, 1,36x10⁻³ mol) em THF (27 mL). Adicionou-se, com agitação e à temperatura ambiente, TBAF (1M em Hex, 1,25 equiv, 1,7 mL). A mistura reaccional foi mantida nestas condições até o desaparecimento do composto **10** inicial. Seguiu-se o decurso da reacção por c.c.f. (3:1 Hex

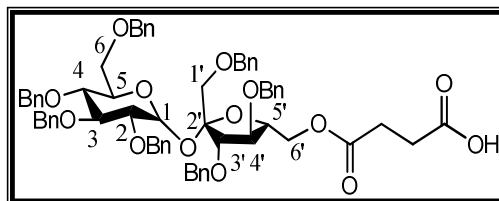


/ AcOEt). O solvente foi evaporado e o óleo amarelo obtido foi dissolvido em diclorometano. Lavou-se com três porções de água e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por c.c. (3:1 Hex / AcOEt), tendo-se isolado o composto **11** pretendido (1,016 g, 77%) sob a forma de um óleo incolor.

R_f=0,26 em 3:1 Hex / AcOEt; ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,33 – 7,10 (35H, m, Ar), 5,54 (1H, d, J = 3,32 Hz, H-1), 4,84 - 3,21 (13H, H esqueleto da sacarose), 4,68-4,28 (14H, m, H-9); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 127,6 – 138,7 (Ph-C), 103,8 (C-2'), 91,1 (C-1), 83,6 – 71,2 (C esqueleto da sacarose e Ph-CH₂), 67,9, 61,2 (C-6 e C-6').

III.3.6.4. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)-2,3,4,6,1',3',4'-hepta-O-benzilsacarose, 31

A uma solução do composto **33** (3,350 g, 3,44x10⁻³ mol) em diclorometano seco (60 mL) sob agitação e atmosfera de árgon, adicionou-se anidrido succínico (0,700 g, 2 equiv, 6,88x10⁻³ mol), DMAP (0,046 g, 3,44x10⁻³ mol) e Et₃N (0,3 mL). Ao fim de 4h observou-se por c.c.f. (sílica, 3:1 Hex / AcOEt) o consumo total de **33**. A



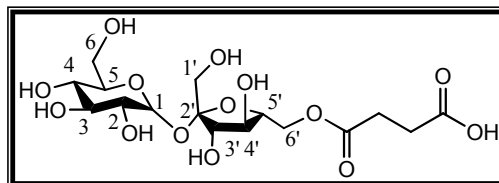
mistura reaccional foi diluída com diclorometano e sucessivamente lavada por seis vezes com uma solução de HCl 0,1M, três vezes com solução saturada de NaCl, e duas vezes com água. Secou-se sobre Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à secura. O composto foi purificado por c.c (3:1 Hex / AcOEt) e obteve-se **34** (3,670 g, 100%) sob a forma de um óleo amarelo.

R_f=0,38 (3:2 Hex / AcOEt); ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,42 – 7,16 (35H, m, Ph-H), 5,66 (1H, d, J = 3,5 Hz, H-1), 4,94 (d, J = 10,9 Hz, H-6'_A), 4,83 – 4,76 (2H, m, H-6'_B, H-5'), 4,67 – 3,99 (18H, m, Ph-CH₂, H-5, H-4, H-6), 3,94 (1H, t, J = 9,3 Hz, H-3), 3,74 (1H, d, J = 10,9 Hz, H-3'), 3,64 (1H, t, J = 9,6 Hz, H-4'), 3,515 – 3,47 (3H, H-2, H-1'_A), 3,39 (1H, H-1'_B), 2,61 – 2,40 (4H, m, CH₂); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 174,9, 171,9 (C=O), 138,9 – 127,3 (Ph-C), 104,5 (C-

2'), 90,0 (C-1), 84,0 (C-5), 81,8 (C-3), 81,5 (C-4), 79,6 (C-2), 77,5 (C-4'), 75,6 (C-6'), 75,0 (C-5'), 73,5 – 72,2 (Ph-CH₂), 71,0 (C-4'), 70,3 (C-3'), 68,2 (C-1'), 64,9 (C-6), 29,3, 28,8 (CH₂).

III.3.6.5. Síntese de 6'-O-(3-carboxipropanoil)sacarose, **32**

A uma solução do composto **34** (0,500 g, 4,66x10⁻⁴ mol) em 7:7:0,1 Etanol / AcOEt / H₂O (15 mL) adicionou-se Pd/C 10% (0,100 g). A mistura foi submetida a hidrogenação a 42 psi durante 12h. A mistura reaccional foi filtrada sobre celite,



lavou-se com diclorometano e destilou-se o solvente à secura, tendo-se obtido o composto **32** pretendido (0,190 g, 92%) sob a forma de um sólido branco.

$[\alpha]_D^{27^\circ} = +38,4^\circ$ (c. 0,5 MeOH); ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,13 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-1), 4,34 – 4,31 (1H, m, H-6'_A), 4,16 – 4,11 (1H, m, H-6'_B), 3,90 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, H-3'), 3,81 (1H, t, *J* = 8,1 Hz, H-5), 3,71 (1H, td, *J* = 8,0, 2,5 Hz, H-5'), 3,68 – 3,54 (2H, m, H-6), 3,54 – 3,33 (4H, m, H-1', H-4, H-4'), 3,18 (1H, dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, H-2), 3,10 (1H, t, *J* = 9,3 Hz, H-3), 2,59 – 2,34 (4H, m, CH₂); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 174,1, 172,71 (C=O), 104,8 (C-2), 92,2 (C-1), 79,7 (C-5'), 76,8 (C-3'), 75,2 (C-5), 73,3 (C-4'), 72,1 (C-2), 70,5 (C-3), 66,2 (C-6'), 62,1 (C-4), 61,2 (C-6), 56,5 (C-1'), 29,5, 29,3 (CH₂).

Capítulo IV

Bibliografia

- AlMomen, A. K., AlMeshari, A., AlNuaim, L., Saddique, A., Abotalib, Z., Khashoggi, T., & Abbas, M. (1996). Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 69(2), 121-124. doi: 10.1016/0301-2115(95)02538-3
- Andrade, M. M., Barros, M. T., & Rodrigues, P. (2007). Selective synthesis under microwave irradiation of carbohydrate derivatives containing unsaturated systems. *Eur. J. Org. Chem.* (22), 3655-3668, doi: 10.1002/ejoc.200700154
- Angyal, S. J. (1973). Complex Formation Between Sugars and Metal Ions. *Pure Appl. Chem.*, 35, 131-146.
- Arezzini, B., Ferrali, M., Ferrari, E., Frassinetti, C., Lazzari, S., Marverti, G., & Saladini, M. (2008). Synthesis, chemical and biological studies on new Fe³⁺ glycosilated beta-diketo complexes for the treatment of iron deficiency. *Eur. J. Med. Chem.*, 43(11), 2549-2556. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.02.045
- Baird, C., & Cann, M. C. (2005). *Environ. Chem.* (3rd ed.). New York, N.Y.: W.H. Freeman.
- Barker, T., & Raimond, R. (2006). Summary of the International Workshop on Nanotechnology, Water and Development. Chennai, India, <http://www.merid.org/nano-waterworkshop/Documents.aspx>, 1-28.
- Barros, M., Petrova, K., & Ramos, A. (2004). Regioselective copolymerization of acryl sucrose monomers. *J. Org. Chem.*, 69(22), 7772-7775. doi: 10.1021/jo048957y
- Barros, M. T., Maycock, C. D., Sineriz, F., & Thomassigny, C. (2000). Fast galloylation of a sugar moiety: Preparation of three monogalloylsucroses as references for antioxidant activity. A method for the selective deprotection of tert-butyldiphenylsilyl ethers. *Tetrahedron*, 56(35), 6511-6516. doi: 10.1016/S0040-4020(00)00593-7
- Barros, M. T., Petrova, K. T., Correia-da-Silva, P., & Potewar, T. M. (2011). Library of mild and economic protocols for the selective derivatization of sucrose under microwave irradiation. *Green Chem.*, 13(7), 1897-1906. doi: 10.1039/c1gc15228a
- Barros, M. T., Petrova, K. T., Silva, P. C., & Esteves, A. P. (*in press*). Efficient Microwave-Assisted Synthesis of 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzylsucrose and 1',2,3,3',4,4'-hexa-O-benzylsucrose. In G. v. d. Marel & J. Codee (Eds.), *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods* (Vol. 2): CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Bassi, R., Prasher, S. O., & Simpson, B. K. (2000). Extraction of metals from a contaminated sandy soil using citric acid. *Environ. Prog.*, 19(4), 275-282. doi: 10.1002/ep.670190415
- Bayoumeu, F., Subiran-Buisset, C., Baka, N. E., Legagneur, H., Monnier-Barbarino, P., & Laxenaire, M. C. (2002). Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 186(3), 518-522. doi: 10.1067/mob.2002.121894
- Bell, C. F. (1977). *Principles and applications of metal chelation*. Oxford: Clarendon Press.
- Boscolo, M. (2003). Sucrochemistry: Synthesis and potentialities for applications of some sucrose chemical derivatives. *Quim. Nova*, 26(6), 906-912.
- Bubb, W. (2003). NMR spectroscopy in the study of carbohydrates: Characterizing the structural complexity. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 19A(1), 1-19. doi: 10.1002/cmr.a.10080
- Burgess, H. (1991). The use of chelating agents in conservation treatments. *Pap. Conserv.*, 15, 36-44.
- Castro, M., Gerschenson, L., & Campos, C. (2005). Stability of sorbates in the presence of EDTA: effect of pH, packaging material and sequestrant level. *J. Sci. Food Agric.*, 85(2), 328-332. doi: 10.1002/jsfa.1838

- Christian, D., Fitremann, J., Bouchu, A., & Queneau, Y. (2004). Preparation of amphiphilic sucrose carbamates by reaction with alkyl isocyanates in water-alcohol mixtures. *Tetrahedron Lett.*, 45(3), 583-586. doi: 10.1016/j.tetlet.2003.10.194
- Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S. G. (2006). *Organic Chemistry* (6th ed. / Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren. ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Cunningham, S., & Ow, D. (1996). Promises and prospects of phytoremediation. *Plant Physiol.*, 110(3), 715-719.
- David, S. (1997). *The Molecular and Supramolecular Chemistry of Carbohydrates: Chemical Introduction to the Glycosciences*. Oxford: Oxford University Press.
- Davis, B. G. D., & Fairbanks, A. J. (2003). *Carbohydrate Chemistry* (2nd. ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Dede, A., Uygur, D., Yilmaz, B., Mungan, T., & Ugur, M. (2005). Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 90(3), 238-239. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.05.012
- Demchenko, A. V. (2008). *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*. Weinheim ; Chichester: Wiley-VCH.
- Dhungana, S., Heggemann, S., Gebhardt, P., Mollmann, U., & Crumbliss, A. (2003). Fe(III) coordination properties of a new saccharide-based exocyclic trihydroxamate analogue of ferrichrome. *Inorg. Chem.*, 42(1), 42-50. doi: 10.1021/ic025647u
- Dhungana, S., Heggemann, S., Heinisch, L., Mollmann, U., Boukhalfa, H., & Crumbliss, A. (2001). Fe(III) coordination properties of two new saccharide-based enterobactin analogues: Methyl 2,3,4-tris-O-{N-[2,3-di(hydroxy)benzoyl-glycyl]-aminopropyl}-alpha-D-glucopyranoside and methyl 2,3,4-tris-O-{N-[2,3-di-(hydroxy)-benzoyl]-aminopropyl}-alpha-D-glucopyranoside. *Inorg. Chem.*, 40(27), 7079-7086. doi: 10.1021/ic0104003
- Duker, A., Carranza, E., & Hale, M. (2005). Arsenic geochemistry and health. *Environ. Int.*, 31(5), 631-641. doi: 10.1016/j.envint.2004.10.020
- Eissen, M., Mazur, R., Quebbemann, H., & Pennemann, K. (2004). Atom economy and yield of synthesis sequences. *Helv. Chim. Acta*, 87(2), 524-535. doi: 10.1002/hlca.200490050
- Eycken, E. v. d., & Kappe, C. O. (2006). *Microwave-assisted Synthesis of Heterocycles*. Berlin ; New York: Springer.
- Farone, W. A., & Palmer, T. (2005). Sucrose esters compounds useful as fungicides. U.S., 2005/272692-A1.
- Fernando, A. L. (2005). *Fitorremediação por Miscanthus x giganteus de solos contaminados com metais pesados*. (Doutoramento), Faculdade de Ciência e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa.
- Friedly, J., Kent, D., & Davis, J. (2002). Simulation of the mobility of metal-EDTA complexes in groundwater: The influence of contaminant metals. *Environ. Sci. Technol.*, 36(3), 355-363. doi: 10.1021/es010926m
- Gajda, T., Gyurcsik, B., Jakusch, T., Burger, K., Henry, B., & Delpuech, J. (1998). Coordination chemistry of polyhydroxy acids: role of the hydroxy groups. *Inorg. Chim. Acta*, 276(1-2), 130-140.
- Gurst, J. E. (1991). NMR and the structure of D-glucose. *J. Chem. Educ.*, 68(12), 1003-1004.
- Gyurcsik, B., & Nagy, L. (2000). Carbohydrates as ligands: coordination equilibria and structure of the metal complexes. *Coord. Chem. Rev.*, 203, 81-149. doi: 10.1016/S0010-8545(99)00183-6
- Hakem, N., Allen, P., & Sylwester, E. (2001). Effect of EDTA on plutonium migration. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 250(1), 47-53.

- Jacobsen, N. E. (2007). *NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*. Hoboken, N.J.: Wiley ; Chichester : John Wiley [distributor].
- Jarosz, S., & Listkowski, A. (2003). Synthesis of macrocyclic derivatives containing a sucrose unit. *J. Carbohydr. Chem.*, 22(7-8), 753-763. doi: 10.1081/CAR-120026473
- Jarosz, S., Listkowski, A., Lewandowski, B., Ciunik, Z., & Brzuszkiewicz, A. (2005). Macrocyclic receptors containing sucrose skeleton. *Tetrahedron*, 61(35), 8485-8492. doi: 10.1016/j.tet.2005.06.046
- Jarosz, S., & Mach, M. (2002). Regio- and stereoselective transformations of sucrose at the terminal positions. *Eur. J. Org. Chem.* (5), 769-780. doi: 10.1002/1099-0690(200203)2002:5<769::AID-EJOC769>3.0.CO;2-F
- Jones, P., & Williams, D. (2002). Chemical speciation simulation used to assess the efficiency of environment-friendly EDTA alternatives for use in the pulp and paper industry. *Inorg. Chim. Acta*, 339, 41-50. doi: 10.1016/S0020-1693(02)00924-6
- Kappe, C. O., Dallinger, D., & Murphree, S. S. (2009). *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Lancaster, M. (2002). *Green Chemistry: an Introductory Text*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry* (4th ed.). New York, N.Y. ; Basingstoke: W.H. Freeman.
- Levy, D. E., & Fugedi, P. (2006). *The Organic Chemistry of Sugars*. New York: CRC/Taylor & Francis; London; Taylor & Francis [distributor].
- Li, C., & Anastas, P. (2012). Green Chemistry: present and future. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1413-1414. doi: 10.1039/c1cs90064a
- Lichtenthaler, F. W. (2006). The Key Sugars of Biomass: Availability, Non-Food Uses and Future Development Lines. In B. Kamm, P. R. Gruber & M. Kamm (Eds.), *Biorefineries-Industrial Processes and Products* (Vol. 2, pp. 3-59): Wiley-VCH.
- Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B., & Westman, J. (2001). Microwave assisted organic synthesis - a review. *Tetrahedron*, 57(45), 9225-9283. doi: 10.1016/S0040-4020(01)00906-1
- Lima, A. P. A. F., Vasconcelos, F. M. N., & Beatrice, L. C. S. (2003). Biocompatibilidade dos materiais restauradores estéticos em pacientes infantis e adolescentes. *Int. J. Paediatr. Dent.*, 2, 279-285.
- Lind, M. D., Hoard, J. L., Hamor, M. J., & Hamor, T. A. (1964). Stereochemistry of ethylenediaminetetraacetato complexes. 2. Structure of crystalline Rb(Fe)OH₂Y)H₂O₁₋₃. 3. Structure of crystalline Li(Fe)OH₂Y)2H₂O₁₋₃. *Inorg. Chem.*, 3(1), 34-43. doi: 10.1021/ic50011a007
- Lind, M. D., Lee, B., & Hoard, J. L. (1965). Structure and bonding in a 10-coordinate lanthanum(3) chelate of ethylenediaminetetraacetic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 87(7), 1611-1612. doi: 10.1021/ja01085a036
- Lloyd-Smith, M., & Wickens, J. (2000). Mapping the hotspots: DDT-contaminated despoils in Australia (Vol. 10 (Abril)): Glob. Pestic. Camp.
- Loupy, A. (2002). *Microwaves in Organic Synthesis*. Weinheim ; [Cambridge]: Wiley-VCH.
- Mach, M., Jarosz, S., & Listkowski, A. (2001). Crown ether analogs from sucrose. *J. Carbohydr. Chem.*, 20(6), 485-493. doi: 10.1081/CAR-100106931
- Machado, A. A. S. C. (2007). Métricas da química verde - a produtividade atômica. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, 107, 47-55.
- Manahan, S. E. (2005). *Environ. Chem.* (8th ed.). Boca Raton, Fla. ; London: CRC Press.

- Masscheleyn, P. H., DeLaune, R. D., & Patrick, W. H. (1991). Effect of redox potential and pH on arsenic speciation and solubility in a contaminated soil. *Environ. Sci. Technol.*, 25(8), 1414-1419. doi: 10.1021/es00020a008
- Metting, F. B. (1993). *Soil Microbial Ecology: applications in agricultural and environmental management*. New York: Dekker.
- Mitsunobu, O., & Yamada, M. (1967). Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 40(10), 2380-2382. doi: 10.1246/bcsj.40.2380
- Mitsunobu, O., Yamada, M., & Mukaiyama, T. (1967). Preparation of esters of phosphoric acid by reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in presence of alcohols. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 40(4), 935-939. doi: 10.1246/bcsj.40.935
- Molinier, V., Fitremann, J., Bouchu, A., & Queneau, Y. (2004). Sucrose esterification under Mitsunobu conditions: evidence for the formation of 6-O-acyl-3',6'-anhydrosucrose besides mono and diesters of fatty acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(11), 1753-1762. doi: 10.1016/j.tetasy.2004.04.021
- Nuttall, R. H., & Stalker, D. M. (1977). Structure and bonding in metal-complexes of ethylenediaminetetra-acetic acid. *Talanta*, 24(6), 355-360. doi: 10.1016/0039-9140(77)80020-9
- Oliveira, J. S. (2005). *Gestão Ambiental*. Lisboa: Lidel.
- Oviedo, C., & Rodriguez, J. (2003). EDTA: The chelating agent under environmental scrutiny. *Quim. Nova*, 26(6), 901-905.
- Perrin, D. D., & Armarego, W. L. F. (1988). *Purification of Laboratory Chemicals* (3rd ed.). Oxford: Pergamon.
- Petrig, J., Schibli, R., Dumas, C., Alberto, R., & Schubiger, P. (2001). Derivatization of glucose and 2-deoxyglucose for transition metal complexation: Substitution reactions with organometallic Tc-99m and Re precursors and fundamental NMR investigations. *Chemistry - A European Journal*, 7(9), 1868-1873. doi: 10.1002/1521-3765(20010504)7:9<1868::AID-CHEM1868>3.0.CO;2-H
- Queneau, Y., Pinel, C., & Scherrmann, M. (2011). Some chemical transformations of carbohydrates in aqueous medium. *C. R. Chim.*, 14(7-8), 688-699. doi: 10.1016/j.crci.2010.11.010
- Rajsekhar, G., Rao, C., Saarenketo, P., Kolehmainen, E., & Rissanen, K. (2002). Glycosylamines of 4,6-O-butyldiene- α -D-glucopyranose: synthesis and characterization of glycosylamines, and the crystal structure of 4,6-O-butyldiene-N-(o-chlorophenyl)- β -D-glucopyranosylamine. *Carbohydr. Res.*, 337(3), 187-194. doi: 10.1016/S0008-6215(01)00311-1
- Rulkens, W., & Honders, A. (1996). Clean-up of contaminated sites: Experiences in the Netherlands. *Water Sci. Technol.*, 34(7-8), 293-301. doi: 10.1016/S0273-1223(96)00757-3
- SDBS, S. D. f. O. C. (2012). a) D-(+)-sucrose, SDBS N° 1188, b) D-glucopyranose, SDBS N°2023, <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>. Retrieved 16/08/2012, 2012
- Shusterman, A., McDougal, P., & Glasfeld, A. (1997). Dry-column flash chromatography. *J. Chem. Educ.*, 74(10), 1222-1223.
- Sigma-Aldrich. (2012). Imagens da quitina extraída da casca de camarão e do amido extraído da batata, <http://www.sigmaaldrich.com/portugal.html>.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric identification of organic compounds* (7th ed. / Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle. ed.). Hoboken, N.J. ; [Great Britain]: John Wiley & Sons.

- Sjolin, P., & Kihlberg, J. (2001). Use of fluorobenzoyl protective groups in synthesis of glycopeptides: beta-elimination of O-linked carbohydrates is suppressed. *J. Org. Chem.*, 66(9), 2957-2965. doi: 10.1021/jo001584q
- Smedley, P., & Kinniburgh, D. (2002). A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl. Geochem.*, 17(5), 517-568. doi: 10.1016/S0883-2927(02)00018-5
- Smith, G. S., & Hoard, J. L. (1959). The structure of dihydrogen ethylenediaminetetraacetatoaquonickel (II). *J. Am. Chem. Soc.*, 81(3), 556-561. doi: 10.1021/ja01512a012
- Spath, A., & König, B. (2010). Molecular recognition of organic ammonium ions in solution using synthetic receptors. *Beilstein J. Org. Chem.*, 6. doi: 10.3762/bjoc.6.32
- Stick, R. V. (2001). *Carbohydrates : the sweet molecules of life*. San Diego, Calif. ; London: Academic.
- Tanase, T., Onaka, T., Nakagoshi, M., Kinoshita, I., Shibata, K., Doe, M., & Yano, S. (1999). Peroxo-bridged dinuclear cobalt(III) complexes containing N-glycoside ligands from tris(2-aminoethyl)amine and D-glucose or maltose. *Inorg. Chem.*, 38(13), 3150-3159. doi: 10.1021/ic9809310
- Violante, A., & Pigna, M. (2002). Competitive sorption of arsenate and phosphate on different clay minerals and soils. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, 66(6), 1788-1796.
- Watanabe, M. (1997). Phytoremediation on the brink of commercialization. *Environ. Sci. Technol.*, 31(4), A182-A186.
- Weakliem, H. A., & Hoard, J. L. (1959). The structures of ammonium rubidium ethylenediaminetetraacetatocobaltate(III). *J. Am. Chem. Soc.*, 81(3), 549-555. doi: 10.1021/ja01512a011
- Wernicke, A., Belniak, S., Thevenet, S., Descotes, G., Bouchu, A., & Queneau, Y. (1998). Synthesis of sucrose carbonates in aqueous medium. *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* (7), 1179-1181. doi: 10.1039/a800096d